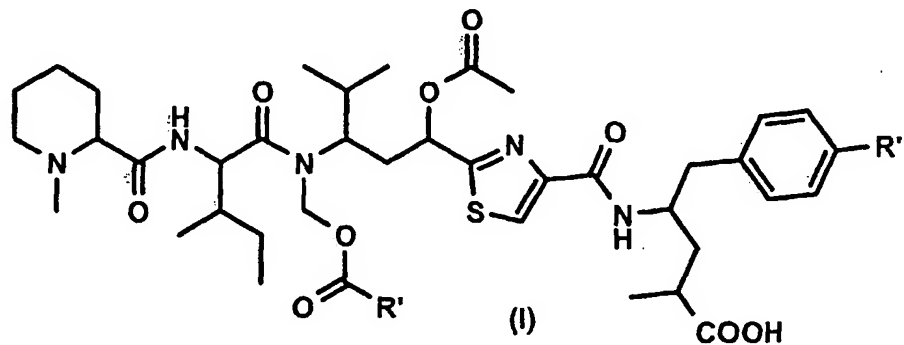


## Neue Tubulysinanaloga

Die Vorliegende Erfindung betrifft neue Tubulysinanaloga sowie die Verwendung dieser Verbindungen zur Behandlung von Krebserkrankungen.

Die Tubulysine wurden erstmals von der Gruppe von Höfle und Reichenbach (GBF Braunschweig) aus einer Kulturbrühe von Stämmen des Myxobakteriums *Archangium gephyra* isoliert (F. Sasse et al. J. Antibiot. 2000, 53, 879-885; WO9813375; DE 10008089). Diese Verbindungen haben eine ausgesprochen hohe cytotoxische Aktivität gegenüber Säugetierzelllinien mit  $IC_{50}$ -Werten im picomolaren Bereich und sind daher in als potentielle Krebsmedikamente von grossem Interesse. Tubulysine (I) sind Tetrapeptide, die drei ungewöhnliche Aminosäuren enthalten, was ihre Synthese zu einer Herausforderung für die organische Synthesechemie macht.



20

Tubulysin A:  $R' = CH_2CH(CH_3)_2$ ;  $R'' = OH$

Tubulysin B:  $R' = CH_2CH_2CH_3$ ;  $R'' = OH$

Tubulysin C:  $R' = CH_2CH_3$ ;  $R'' = OH$

25

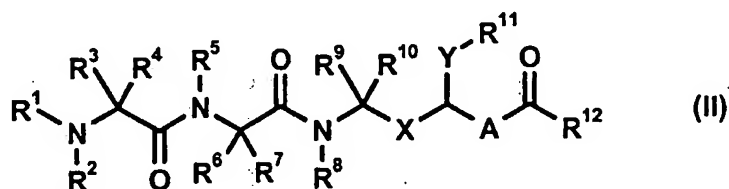
Tubulysin D:  $R' = CH_2CH(CH_3)_2$ ;  $R'' = H$

Tubulysin E:  $R' = \text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $R'' = \text{H}$

Tubulysin F:  $R' = \text{CH}_2\text{CH}_3$ ;  $R'' = \text{H}$

Ziel der vorliegenden Erfindung war es, neue  
 5 Tubulysinanaloga bereitzustellen, die eine höhere  
 Wirksamkeit bzw. bessere pharmakologische Eigenschaften  
 als die Naturstoffe aufweisen.

Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der  
 10 allgemeinen Formel (II)



wobei

15

A ein gegebenenfalls substituierter 5- oder 6-gliedriger  
 Heteroarylenrest ist;

20 X ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  
 der Formel  $\text{NR}^{13}$  oder  $\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$  ist;

Y ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe  
 der Formel  $\text{NR}^{16}$  ist und

25 die Reste  $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, R^7, R^8, R^9, R^{10}, R^{11}, R^{12},$   
 $R^{13}, R^{14}, R^{15}$  und  $R^{16}$  unabhängig voneinander ein Wasser-  
 stoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-,  
 Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Hetero-

alkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest, oder zwei der Reste gemeinsam Teil eines Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylringsystems sind,

5 wobei Verbindungen der Formel (I), worin R' ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe und R'' gleichzeitig ein Wasserstoffatom, eine OH-, eine Alkyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe ist, ausgenommen sind,

10

oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben. Insbesondere werden die Tubolysine A, B, C, D, E und F ausgenommen.

15

Der Ausdruck Alkyl oder Alk bezieht sich auf eine gesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppe, die 1 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 1 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 1 bis 6 Kohlenstoffatome aufweist, z.B. die Methyl-, Ethyl-,  
20 Propyl-, Isopropyl-, Isobutyl-, n-Butyl-, tert-Butyl-, n-Hexyl-, 2,2-Dimethylbutyl- oder n-Octyl-Gruppe.

Die Ausdrücke Alkenyl und Alkynyl beziehen sich auf  
25 zumindest teilweise ungesättigte, geradkettige oder verzweigte Kohlenwasserstoffgruppen, die 2 bis 20 Kohlenstoffatome, vorzugsweise 2 bis 12 Kohlenstoffatome, besonders bevorzugt 2 bis 6 Kohlenstoffatome aufweisen, z.B. die Ethenyl-, Allyl-, Acetylenyl-, Propargyl-,  
30 Isoprenyl- oder Hex-2-enyl-Gruppe. Bevorzugt weisen Alkenylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine)

Doppelbindungen bzw. Alkynylgruppen eine oder zwei (besonders bevorzugt eine) Dreifachbindungen auf.

Des weiteren beziehen sich die Begriffe Alkyl, Alkenyl und Alkynyl auf Gruppen, bei der ein oder mehrere Wasserstoffatome durch ein Halogenatom (bevorzugt F oder Cl) ersetzt sind wie z. B. die 2,2,2-Trichlorethyl-, oder die Trifluormethylgruppe.

Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich auf eine Alkyl-, eine Alkenyl- oder eine Alkynyl-Gruppe, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Phosphor-, Bor-, Selen-, Silizium- oder Schwefelatom ersetzt sind (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff). Der Ausdruck Heteroalkyl bezieht sich des weiteren auf eine Carbonsäuregruppe oder eine von einer Carbonsäure abgeleitete Gruppe wie z. B. Acyl (Alkyl-CO-), Acylalkyl, Alkoxycarbonyl, Acyloxy, Acyloxyalkyl, Carboxyalkylamid oder Alkoxycarbonyloxy.

Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Gruppen der Formeln

$$\begin{aligned}
 &R^a-O-Y^a-, \quad R^a-S-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-Y^a-, \quad R^a-CO-Y^a-, \quad R^a-O-CO-Y^a-, \\
 &R^a-CO-O-Y^a-, \quad R^a-CO-N(R^b)-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-CO-Y^a-, \\
 &R^a-O-CO-N(R^b)-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-CO-O-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-CO-N(R^c)-Y^a-, \\
 &R^a-O-CO-O-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-C(=NR^d)-N(R^c)-Y^a-, \quad R^a-CS-Y^a-, \\
 &R^a-O-CS-Y^a-, \quad R^a-CS-O-Y^a-, \quad R^a-CS-N(R^b)-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-CS-Y^a-, \\
 &R^a-O-CS-N(R^b)-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-CS-O-Y^a-, \quad R^a-N(R^b)-CS-N(R^c)-Y^a-, \\
 &R^a-O-CS-O-Y^a-, \quad R^a-S-CO-Y^a-, \quad R^a-CO-S-Y^a-, \quad R^a-S-CO-N(R^b)-Y^a-, \\
 &R^a-N(R^b)-CO-S-Y^a-, \quad R^a-S-CO-O-Y^a-, \quad R^a-O-CO-S-Y^a-, \\
 &R^a-S-CO-S-Y^a-, \quad R^a-S-CS-Y^a-, \quad R^a-CS-S-Y^a-, \quad R^a-S-CS-N(R^b)-Y^a-,
 \end{aligned}$$

$R^a-N(R^b)-CS-S-Y^a-$ ,  $R^a-S-CS-O-Y^a-$ ,  $R^a-O-CS-S-Y^a-$ , wobei  $R^a$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkyl-, eine  $C_2-C_6$ -Alkenyl- oder eine  $C_2-C_6$ -Alkinylgruppe;  $R^b$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkyl-, eine  $C_2-C_6$ -Alkenyl- oder eine  $C_2-C_6$ -Alkinylgruppe;  $R^c$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkyl-, eine  $C_2-C_6$ -Alkenyl- oder eine  $C_2-C_6$ -Alkinylgruppe;  $R^d$  ein Wasserstoffatom, eine  $C_1-C_6$ -Alkyl-, eine  $C_2-C_6$ -Alkenyl- oder eine  $C_2-C_6$ -Alkinylgruppe und  $Y^a$  eine Bindung, eine  $C_1-C_6$ -Alkylen-, eine  $C_2-C_6$ -Alkenylen- oder eine  $C_2-C_6$ -Alkinylengruppe ist, wobei jede Heteroalkylgruppe mindestens ein Kohlenstoffatom enthält und ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor- oder Chloratome ersetzt sein können. Konkrete Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Methoxy, Trifluormethoxy, Ethoxy, n-Propyloxy, iso-Propyloxy, tert-Butyloxy, Methoxymethyl, Ethoxymethyl, Methoxyethyl, Methylamino, Ethylamino, Dimethylamino, Diethylamino, iso-Propylethylamino, Methylaminomethyl, Ethylaminomethyl, Di-iso-Propylaminoethyl, Enolether, Dimethylaminomethyl, Dimethylaminoethyl, Acetyl, Propionyl, Butyryloxy, Acetyloxy, Methoxycarbonyl, Ethoxy-carbonyl, N-Ethyl-N-Methylcarbamoyl oder N-Methylcarbamoyl. Weitere Beispiele für Heteroalkylgruppen sind Nitril-, Isonitril, Cyanat-, Thiocyanat-, Isocyanat-, Isothiocyanat und Alkylnitrilgruppen.

25

Der Ausdruck Cycloalkyl bezieht sich auf eine gesättigte oder teilweise ungesättigte (z. B. Cycloalkenyl) cyclische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe (bevorzugt 1 oder 2) aufweist, die insgesamt 3 bis 14 Ring-Kohlenstoffatome, vorzugsweise 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatome enthalten. Der Ausdruck Cycloalkyl

30

bezieht sich weiterhin auf derartige Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind also z. B. cyclische Ketone wie  
5 z. B. Cyclohexanon, 2-Cyclohexanon oder Cyclopentanon. Weitere konkrete Beispiele für Cycloalkylgruppen sind die Cyclopropyl-, Cyclobutyl-, Cyclopentyl-, Spiro[4,5]-decanyl-, Norbornyl-, Cyclohexyl-, Cyclopentenyl-, Cyclohexadienyl-, Decalanyl-, Cubanyl-, Bicyclo[4.3.0]-  
10 nonyl-, Tetralin-, Cyclopentylcyclohexyl-, Fluorcyclohexyl- oder die Cyclohex-2-enyl-Gruppe.

Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich auf eine Cycloalkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder  
15 mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Ring-Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heterocycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringe mit 3 bis 10  
20 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen. Der Ausdruck Heterocycloalkyl bezieht sich weiterhin auf derartige Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die  
25 Piperidyl-, Morpholinyl-, Urotropinyl-, Pyrrolidinyl-, Tetrahydrothiophenyl-, Tetrahydropyranyl-, Tetrahydrofuryl-, Oxacyclopropyl-, Azacyclopropyl- oder 2-Pyrazolinyl-Gruppe sowie Lactame, Lactone, cyclische Imide und cyclische Anhydride.

Der Ausdruck Alkylcycloalkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Cycloalkyl- wie auch Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen enthalten, z. B. Alkylcycloalkyl-, Alkylcycloalkenyl-, Alkenylcycloalkyl- und Alkinylcycloalkylgruppen. Bevorzugt enthält eine Alkylcycloalkylgruppe eine Cycloalkylgruppe, die einen oder zwei Ringsysteme aufweist, welche insgesamt 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ring-Kohlenstoffatome enthält und eine oder zwei Alkyl-, Alkenyl- oder Alkinylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroalkylcycloalkyl bezieht sich auf Alkylcycloalkylgruppen, wie oben definiert, in der ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2 oder 3) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind. Bevorzugt besitzt eine Heteroalkylcycloalkylgruppe 1 oder 2 Ringsysteme mit insgesamt 3 bis 10 (insbesondere 3, 4, 5, 6 oder 7) Ringatomen und eine oder zwei Alkyl, Alkenyl, Alkinyl oder Heteroalkylgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen. Beispiele derartiger Gruppen sind Alkylheterocycloalkyl, Alkylheterocycloalkenyl, Alkenylheterocycloalkyl, Alkinylheterocycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Heteroalkylheterocycloalkyl und Heteroalkylheterocycloalkenyl, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind.

Der Ausdruck Aryl bzw. Ar bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, welche insgesamt 6 bis 14 Ring-Kohlenstoffatome,

vorzugsweise 6 bis 10 (insbesondere 6) Ring-Kohlenstoffatome enthalten. Der Ausdruck Aryl (bzw. Ar) bezieht sich weiterhin auf derartige Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-,  
5 Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind die Phenyl-, Naphthyl-, Biphenyl-, 2-Fluorphenyl, Anilinyll-, 3-Nitrophenyl oder 4-Hydroxy-phenyl-Gruppe.

10 Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich auf eine aromatische Gruppe, die einen oder mehrere Ringe hat, welche insgesamt 5 bis 14 Ringatome, vorzugsweise 5 bis 10 (insbesondere 5 oder 6) Ringatome enthalten und ein oder mehrere (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Sauerstoff-, Stickstoff-,  
15 Phosphor- oder Schwefel-Ringatome (bevorzugt O, S oder N) enthält. Der Ausdruck Heteroaryl bezieht sich weiterhin auf derartige Gruppen, bei denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, SH, NH<sub>2</sub>, oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Beispiele sind  
20 4-Pyridyl-, 2-Imidazolyl-, 3-Phenylpyrrolyl-, Thiazolyl-, Oxazolyl-, Triazolyl-, Tetrazolyl-, Isoxazolyl-, Indazolyl-, Indolyl-, Benzimidazolyl-, Pyridazinyl-, Chinolinyl-, Purinyl-, Carbazolyl-, Acridinyl-, Pyrimidyl-, 2,3'-Bifuryl-, 3-Pyrazolyl- und Isochinolinyl-  
25 Gruppen.

Der Ausdruck Alkyl bezieht sich auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- und/oder Cycloalkylgruppen  
30 enthalten, wie z. B. Arylalkyl-, Arylalkenyl-, Arylalkynyl-, Arylcycloalkyl-, Arylcycloalkenyl-, Alkylaryl-



cycloalkyl- und Alkylarylcycloalkenylgruppen. Konkrete Beispiele für Aralkyle sind Toluol, Xylol, Mesitylen, Styrol, Benzylchlorid, o-Fluortoluol, 1H-Inden, Tetralin, Dihydronaphthaline, Indanon, Phenylcyclopentyl, Cumol, 5 Cyclohexylphenyl, Fluoren und Indan. Bevorzugt enthält eine Aralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit insgesamt 6 bis 10 Ring-Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen 10 und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen.

Der Ausdruck Heteroaralkyl bezieht sich auf eine Aralkylgruppe wie oben definiert, in der ein oder mehrere 15 (bevorzugt 1, 2, 3 oder 4) Kohlenstoffatome durch ein Sauerstoff-, Stickstoff-, Silizium-, Selen-, Phosphor-, Bor- oder Schwefelatom (bevorzugt Sauerstoff, Schwefel oder Stickstoff) ersetzt sind, d. h. auf Gruppen, die entsprechend den obigen Definitionen sowohl Aryl- bzw. 20 Heteroaryl- wie auch Alkyl-, Alkenyl-, Alkinyll- und/oder Heteroalkyl- und/oder Cycloalkyl- und/oder Heterocycloalkylgruppen enthalten. Bevorzugt enthält eine Heteroaralkylgruppe ein oder zwei aromatische Ringsysteme (1 oder 2 Ringe) mit insgesamt 5 oder 6 bis 10 Ring-Kohlenstoffatomen und ein oder zwei Alkyl-, Alkenyl- 25 und/oder Alkinyllgruppen mit 1 oder 2 bis 6 Kohlenstoffatomen und/oder eine Cycloalkylgruppe mit 5 oder 6 Ringkohlenstoffatomen, wobei 1, 2, 3 oder 4 dieser Kohlenstoffatome durch Sauerstoff-, Schwefel- oder 30 Stickstoffatome ersetzt sind.

Beispiele sind Arylheteroalkyl-, Arylheterocycloalkyl-, Arylheterocycloalkenyl-, Arylalkylheterocycloalkyl-, Arylalkenylheterocycloalkyl-, Arylalkinylheterocycloalkyl-, Arylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkyl-, Heteroarylalkenyl-, Heteroarylalkinyl-, Heteroarylheteroalkyl-, Heteroarylcycloalkyl-, Heteroarylcycloalkenyl-, Heteroarylheterocycloalkyl-, Heteroarylheterocycloalkenyl-, Heteroarylalkylcycloalkyl-, Heteroarylalkylheterocycloalkenyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkyl-, Heteroarylheteroalkylcycloalkenyl- und Heteroarylheteroalkylheterocycloalkyl-Gruppen, wobei die cyclischen Gruppen gesättigt oder einfach, zweifach oder dreifach ungesättigt sind. Konkrete Beispiele sind die Tetrahydroisochinolinyl-, Benzoyl-, 2- oder 3-Ethyl-indolyl-, 4-Methylpyridino-, 2-, 3- oder 4-Methoxyphenyl-, 4-Ethoxyphenyl-, 2-, 3- oder 4-Carboxyphenylalkylgruppe.

Die Ausdrücke Cycloalkyl, Heterocycloalkyl, Alkylcycloalkyl, Heteroalkylcycloalkyl, Aryl, Heteroaryl, Alkyl und Heteroalkyl beziehen sich auch auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome solcher Gruppen durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind.

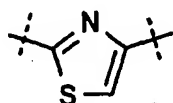
Der Ausdruck "gegebenenfalls substituiert" bezieht sich z.B. auf Gruppen, in denen ein oder mehrere Wasserstoffatome durch Fluor-, Chlor-, Brom- oder Jodatome oder OH, =O, SH, =S, NH<sub>2</sub>, =NH oder NO<sub>2</sub>-Gruppen ersetzt sind. Dieser Ausdruck bezieht sich weiterhin auf Gruppen, die ausschließlich oder zusätzlich mit unsubstituierten C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkenyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> Alkinyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Heteroalkyl-,

C<sub>3</sub>-C<sub>10</sub> Cycloalkyl-, C<sub>2</sub>-C<sub>9</sub> Heterocycloalkyl-, C<sub>6</sub>-C<sub>10</sub> Aryl-, C<sub>1</sub>-C<sub>9</sub> Heteroaryl-, C<sub>7</sub>-C<sub>12</sub> Alkyl- oder C<sub>2</sub>-C<sub>11</sub> Heteroalkyl-Gruppen substituiert sind.

- 5 Schutzgruppen sind dem Fachmann bekannt und z. B. in P. J. Kocienski, Protecting Groups, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1994 sowie in T. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley & Sons, New York, 1999 beschrieben, und sind hier unter Bezugnahme  
 10 aufgenommen. Gängige Aminoschutzgruppen sind z. B. t-Butyloxycarbonyl- (Boc), Benzyloxycarbonyl- (Cbz, Z), Benzyl- (Bn), Benzoyl- (Bz), Fluorenylmethyloxycarbonyl- (Fmoc), Allyloxycarbonyl - (Alloc), Trichlorethyloxy-carbonyl- (Troc), Acetyl- oder Trifluoracetylgruppen.

- 15 Verbindungen der Formel (II) können aufgrund ihrer Substitution ein oder mehrere Chiralitätszentren enthalten. Die vorliegende Erfindung umfasst daher sowohl  
 20 alle reinen Enantiomere und alle reinen Diastereomere, als auch deren Gemische in jedem Mischungsverhältnis. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung auch alle cis/trans-Isomeren der Verbindungen der allgemeinen Formel (II) sowie Gemische davon umfasst. Des weiteren sind von der vorliegenden Erfindung alle tautomeren Formen der  
 25 Verbindungen der Formel (II) umfasst.

Bevorzugt ist A ein gegebenenfalls substituierter Thiazolring; besonders bevorzugt weist A die folgende Struktur auf:



Des weiteren bevorzugt ist X eine CH<sub>2</sub>-Gruppe.

Weiter bevorzugt ist Y ein Sauerstoffatom.

5 Wiederum bevorzugt ist R<sup>1</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> Alkylgruppe.

Des weiteren bevorzugt sind R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> zusammen eine Gruppe der Formel (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> mit n = 2, 3, 4 oder 5.

10 Wiederum bevorzugt ist R<sup>4</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

Weiter bevorzugt ist R<sup>5</sup> ein Wasserstoffatom.

15 Des weiteren bevorzugt ist R<sup>6</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl-, eine C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> Cycloalkyl oder eine C<sub>4</sub>-C<sub>7</sub> Alkylcycloalkylgruppe, insbesondere entspricht R<sup>6</sup> der Seitenkette von Leucin, Isoleucin oder Valin.

20 Weiter bevorzugt ist R<sup>7</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt ist R<sup>8</sup> eine Gruppe der Formel CH<sub>2</sub>OCOR<sup>17</sup>, wobei R<sup>17</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkyl oder eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkenylgruppe  
25 ist.

Des weiteren bevorzugt ist R<sup>9</sup> eine C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> Alkylgruppe.

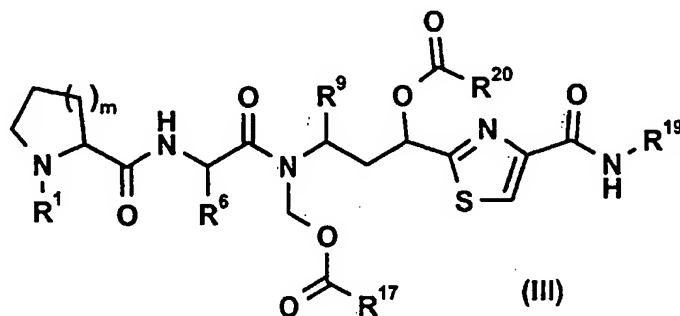
Weiter bevorzugt ist R<sup>10</sup> ein Wasserstoffatom oder eine  
30 Methylgruppe.

Wiederum bevorzugt ist R<sup>11</sup> ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel -(C=O)-(C<sub>1-4</sub>)Alkyl.

Des weiteren bevorzugt ist  $R^{12}$  eine Gruppe der Formel  
5  $NR^{18}R^{19}$ , wobei  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine  
Methylgruppe ist und  $R^{19}$  eine Aralkyl- oder eine  
Heteroaralkylgruppe ist.

Besonders bevorzugt sind Verbindungen der Formel (III),

10

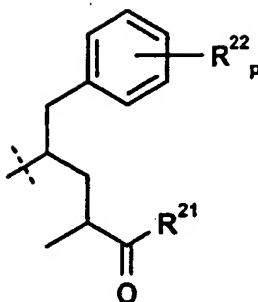


wobei  $R^1$  eine  $C_1$ - $C_4$  Alkylgruppe ist,  $R^6$  eine  $C_1$ - $C_6$  Alkylgruppe ist,  $R^9$  eine  $C_1$ - $C_6$  Alkylgruppe ist,  $R^{17}$  eine  $C_1$ - $C_6$  Alkyl oder eine  $C_1$ - $C_6$  Alkenylgruppe ist,  $R^{19}$  eine Aralkyl oder eine Heteroaralkylgruppe ist,  $R^{20}$  eine  $C_1$ - $C_4$  Alkylgruppe ist und m gleich 1 oder 2 ist.

Insbesondere bevorzugt weist  $R^{19}$  die folgende Struktur

20 auf:

14



wobei  $R^{21}$  eine OH,  $NH_2$ , Alkyloxy-, Alkylamino oder eine Dialkylaminogruppe ist,  $R^{22}$  ein Halogenatom, eine OH,  $NO_2$ ,  
5  $NH_2$ , Alkyloxy-, Alkylamino oder eine Dialkylaminogruppe ist und p gleich 0, 1, 2 oder 3 ist.

Beispiele für pharmakologisch akzeptable Salze der Verbindungen der Formel (II) sind Salze von physiologisch akzeptablen Mineralsäuren wie Salzsäure, Schwefelsäure und  
10 Phosphorsäure oder Salze von organischen Säuren wie Methansulfonsäure, p-Toluolsulfonsäure, Milchsäure, Essigsäure, Ameisensäure, Trifluoressigsäure, Zitronensäure, Bernsteinsäure, Fumarsäure, Maleinsäure und Salicylsäure.  
15 Verbindungen der Formel (II) können solvatisiert, insbesondere hydratisiert sein. Die Hydratisierung kann z.B. während des Herstellungsverfahrens oder als Folge der hygroskopischen Natur der anfänglich wasserfreien Verbindungen der Formel (II) auftreten. Wenn die Verbindungen der Formel (II) asymmetrische C-Atome enthalten,  
20 können sie entweder als Diastereomeren-Gemische, Gemische von Enantiomeren oder als optisch reine Verbindungen vorliegen.

Die pharmazeutischen Zusammensetzungen gemäß der vorliegenden Erfindung enthalten mindestens eine Verbindung der Formel (II) als Wirkstoff und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvantien.

5

Die Pro-Drugs, die ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind, bestehen aus einer Verbindung der Formel (II) und mindestens einer pharmakologisch akzeptablen Schutzgruppe, die unter physiologischen Bedingungen  
10 abgespalten wird, z.B. einer Alkoxy-, Aralkyloxy-, Acyl- oder Acyloxy-Gruppe, wie z.B. einer Ethoxy-, Benzyloxy-, Acetyl- oder Acetyloxy-Gruppe. Des weiteren umfasst die vorliegende Erfindung Konjugate, die mindestens eine Verbindung der Formel (II) und einen Antikörper wie z. B.  
15 Oligosaccharide, monoklonale Antikörper, Lectine, PSA (Prostata spezifisches Antigen) oder peptidische Vektoren sowie gegebenenfalls einen Linker enthalten. Der Ausdruck Linker bezieht sich auf eine Gruppe, die dazu geeignet ist, Moleküle mit dem Antikörper zu verbinden. Ein Linker  
20 kann eine Alkyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylgruppe sein.

Die therapeutische Verwendung der Verbindungen der Formel  
25 (II), ihrer pharmakologisch akzeptablen Salze bzw. Solvate und Hydrate sowie Formulierungen und pharmazeutischen Zusammensetzungen liegt ebenfalls im Rahmen der vorliegenden Erfindung.

30 Auch die Verwendung dieser Wirkstoffe zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Krebserkrankungen ist

Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Des weiteren sind die vorliegenden Verbindungen bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von rheumatoider Arthritis, entzündlichen Erkrankungen, Immunologisch bedingten Krankheiten (z. B. Diabetes Typ 1), Autoimmunkrankheiten, weiteren Tumorerkrankungen sowie zur Oberflächenmodifikation (z. B. Imprägnierung) von Kunststoff- und Metallimplantaten (z. B. Stents) von großem Interesse. Auch sind sie bei der Vorbeugung und/oder Behandlung von Pilzerkrankungen, d.h. als antifugale Mittel einsetzbar. Im allgemeinen werden Verbindungen der Formel (II) unter Anwendung der bekannten und akzeptablen Modi, entweder einzeln oder in Kombination mit einem beliebigen anderen therapeutischen Mittel verabreicht. Solche therapeutisch nützlichen Mittel können auf einem der folgenden Wege verabreicht werden: oral, z.B. als Dragees, überzogene Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, weiche oder harte Kapseln, Lösungen, Emulsionen oder Suspensionen; parenteral, z.B. als injizierbare Lösung; rektal als Suppositorien; durch Inhalation, z.B. als Pulverformulierung oder Spray, transdermal oder intranasal. Zur Herstellung solcher Tabletten, Pillen, Halbfeststoffe, überzogenen Tabletten, Dragees und harten Gelatinekapseln kann das therapeutisch verwendbare Produkt mit pharmakologisch inerten, anorganischen oder organischen Arzneimittelträgersubstanzen vermischt werden, z.B. mit Lactose, Sucrose, Glucose, Gelatine, Malz, Silicagel, Stärke oder Derivaten derselben, Talkum, Stearinsäure oder ihren Salzen, Trockenmagermilch und dgl. Zur Herstellung von weichen Kapseln kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett, Polyole einsetzen. Zur



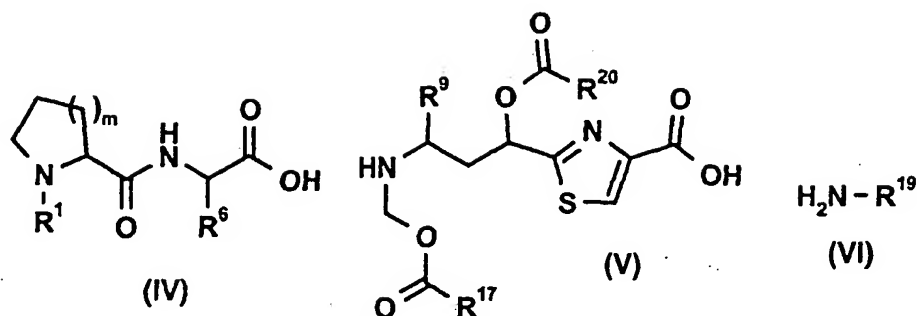
Herstellung von flüssigen Lösungen und Sirups kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. Wasser, Alkohole, wäßrige Salzlösung, wäßrige Dextrose, Polyole, Glycerin, pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische  
5 Öle verwenden. Für Suppositorien kann man Arzneimittelträgerstoffe wie z.B. pflanzliche Öle, Petroleum, tierische oder synthetische Öle, Wachs, Fett und Polyole verwenden. Für Aerosol-Formulierungen kann man komprimierte Gase, die für diesen Zweck geeignet sind, wie z.B.  
10 Sauerstoff, Stickstoff, Edelgase und Kohlendioxid einsetzen. Die pharmazeutisch verwendbaren Mittel können auch Zusatzstoffe zur Konservierung, Stabilisierung, Emulgatoren, Süßstoffe, Aromastoffe, Salze zur Veränderung des osmotischen Drucks, Puffer, Umhüllungszusatzstoffe und  
15 Antioxidantien enthalten.

Kombinationen mit anderen therapeutischen Mitteln können weitere Wirkstoffe beinhalten, die gewöhnlich zur Behandlung von Krebserkrankungen eingesetzt werden.

20

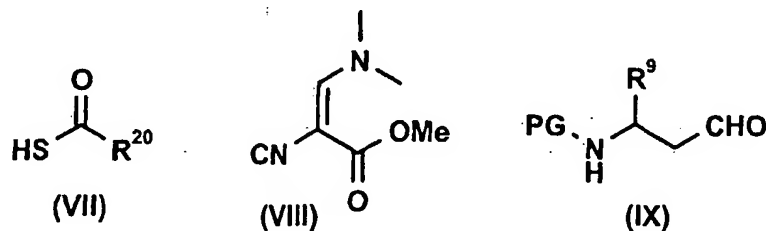
Zur Synthese von Verbindungen der Formeln (III) werden Verbindungen der Formeln (IV), (V) und (VI) (gegebenenfalls mit gängigen Schutzgruppen versehen) als Bausteine hergestellt. Diese können anschliessend mittels  
25 Peptidkupplungen mit an sich üblichen Kupplungsreagenzien wie z. B. Hydroxybenzotriazol (HOBt) und Diisopropylcarbodiimid (DIC) bzw. Dicyclohexylcarbodiimid (DCC) verknüpft werden.

18



Baustein (IV) kann wiederum durch Peptidkupplung aus kommerziell erhältlichen bzw. in der Literatur  
5 beschriebenen Aminosäuren hergestellt werden.

Baustein (V) kann z. B. über eine Multikomponentenreaktion aus Verbindungen der Formeln (VII), (VIII) und (IX) hergestellt werden.

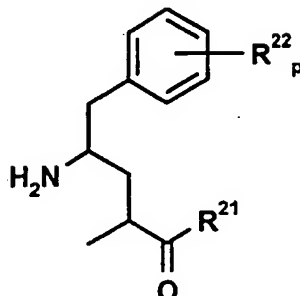


10

Dabei ist PG eine an sich übliche Aminschutzgruppe wie z. B. tert-Butyloxycarbonyl (Boc). Die dabei hergestellte Verbindung kann mit  $R^{17}COOCH_2Cl$  oder mit  $H_2CO$  und  $R^{17}COOH$   
15 oder mit  $H_2CO$ , TMS-Cl und  $R^{17}COONa$  in den Baustein (V) umgewandelt werden (I. Kornonen et al. Acta Chem. Scand. Ser. B 1982, 36(7), 467-474; R. Moriera et al. Tetrahedron Lett. 1994, 35(38), 7107-7110; R. W. A. Luke, Tetrahedron Lett. 1996, 37(2), 263-266).

20

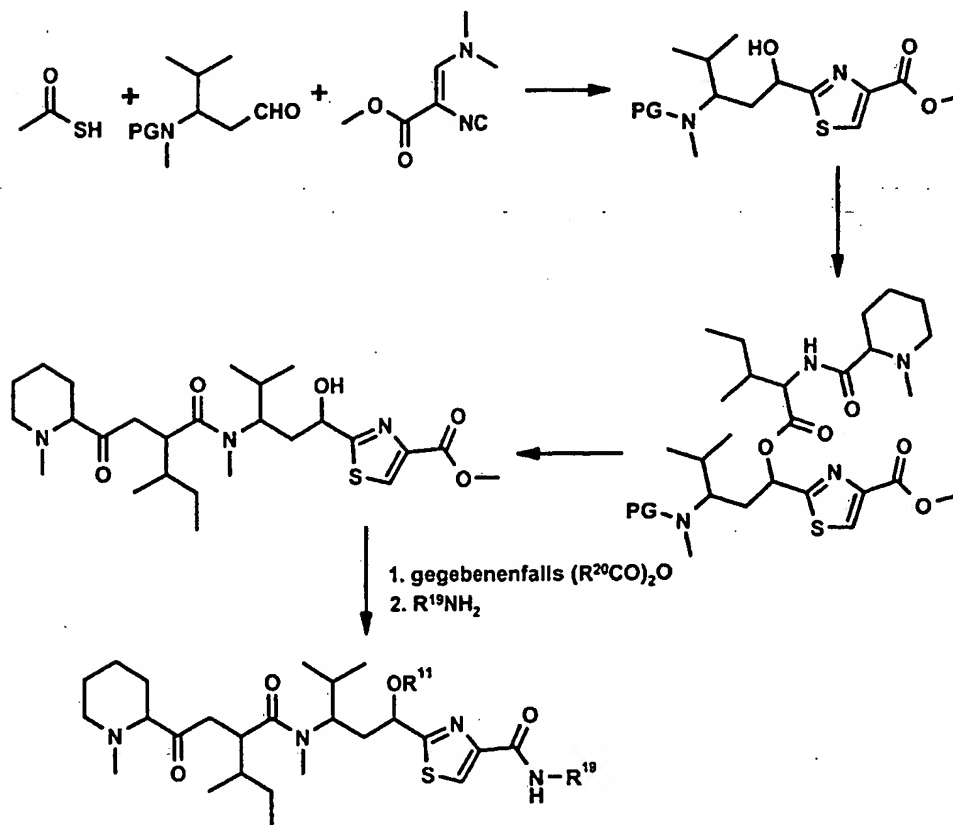
Bausteine (VI) mit folgender Formel:



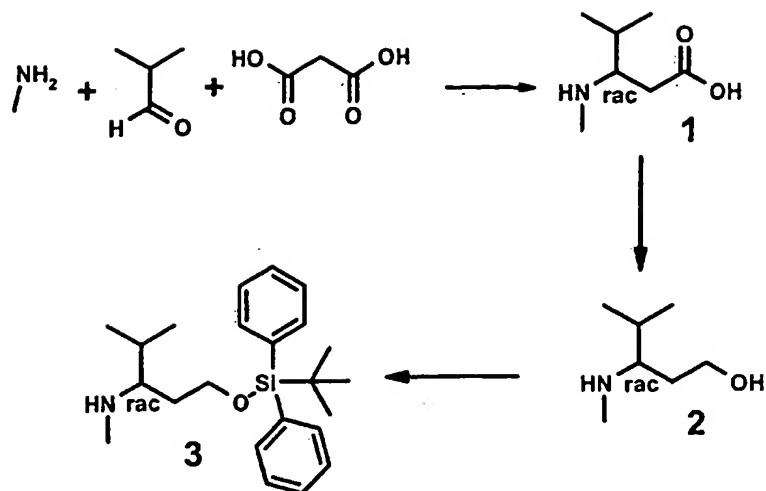
können stereoselektiv über eine Evans-Reaktion hergestellt werden.

5

Alternativ zu den klassischen Peptidkupplungen können Verbindungen der Formeln (III) auch nach folgendem Schema hergestellt werden:



## Beispiele



5

## Synthese von N-Methyl-β-R,S-valin (1)

33.8g Isobutyraldehyd (0.47mol) werden in 200ml Ethanol gelöst. Dann werden 58.8ml (0.47mol) einer 8M Methylamin-Lösung in Ethanol langsam zugetropft unter Eiskühlung.

- 10 Anschließend werden 50ml THF zugegeben und diese Mischung 1h am Rückfluß erhitzt. Danach wird 48.91g (0.47mol) Malonsäure in kleinen Portionen zugegeben und weitere 5h am Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wird der entstandene Niederschlag abfiltriert, mit THF gewaschen
- 15 und im Hochvakuum getrocknet. Ausbeute: 50.34g N-Methyl-β-R,S-valin. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 145.2; gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 146.1$ .

## Synthese von N-Methyl-β-R,S-valinol (2)

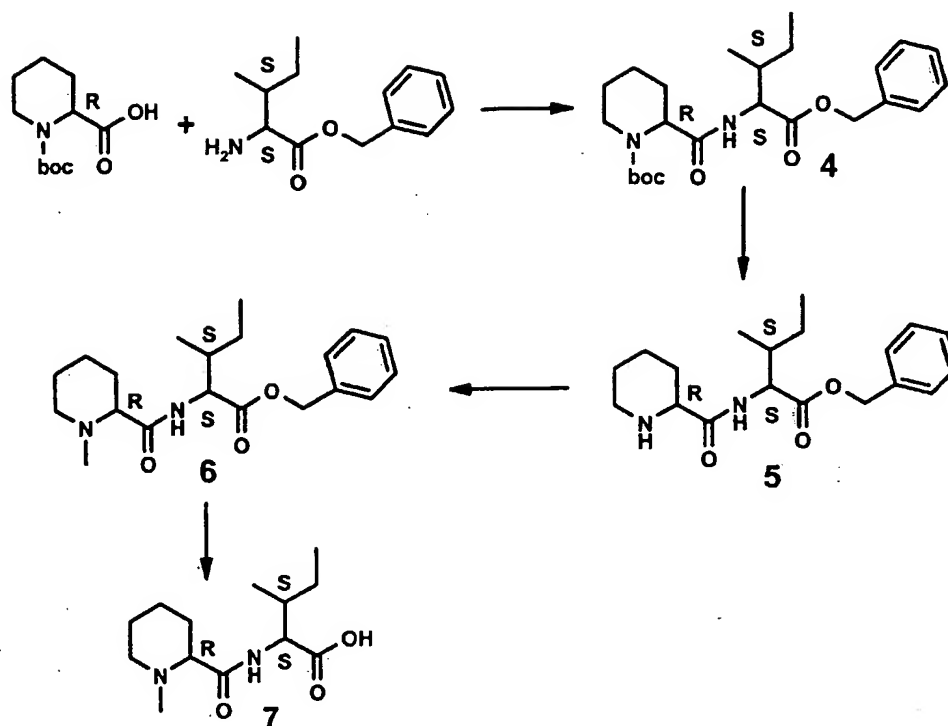
- 20 Zu einer Lösung von 150ml 1M Lithiumaluminiumhydrid in THF (0.15mol) werden zunächst 135ml absolutes THF und 14.5g

- (0.1mol) N-Methyl- $\beta$ -R,S-valin in kleinen Portionen unter Eiskühlung gegeben. Diese Mischung wird dann 4h am Rückfluß gekocht. Anschließend wird noch über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird hydrolisiert mit 4ml
- 5 12%iger KOH-Lösung und 4ml Wasser. Der entstandene Feststoff wird abfiltriert und zweimal mit je 80ml THF am Rotationsverdampfer ausgekocht. Die Filtrate werden vereint und zur Trockne einrotiert. Das erhaltene Öl wird mittels Destillation fraktioniert (Kp.: 48°C bei 0.5mbar).
- 10 Ausbeute: 8.28g N-Methyl- $\beta$ -R,S-valinol. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 131.2; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 132.2.

Synthese von N-Methyl- $\beta$ -R,S-valinolyl-tert.-butyldiphenylsilylether (3)

15

- 2g N-Methyl- $\beta$ -R,S-valinol (15.24mmol) werden in 20ml absolutem Dichlormethan gelöst zusammen mit 465.5mg Dimethylaminopyridin (3.81mmol) und 2.66ml Triethylamin (19.05mmol). Anschließend werden 4.61ml tert.-
- 20 Butyldiphenylsilylchlorid (18mmol) zugegeben und diese Mischung über Nacht gerührt. Nun werden 20ml Wasser und 20ml Dichlormethan zugegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinten organischen Extrakte über
- 25 Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel abgezogen. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol = 8:2). Ausbeute: 3.94g N-Methyl- $\beta$ -R,S-valinolyl-tert.-butyldiphenylsilylether.
- 30 Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 369.6; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 370.5.



#### Darstellung des Dipeptids (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl

5 (4).

Zu einer Lösung von 5g (R)-N-Boc-Homoprolin (21.81mmol) in 40ml trockenem DMF werden 7g 2-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyluronium Tetrafluoroborat (TBTU) (21.81mmol) sowie 2.4ml N-Methylmorpholin (21.81mmol) gegeben. Nach 10 Minuten werden 7.21g (S,S)-H-Ile-OBzl Tosylat (18.32mmol) und 2ml N-Methylmorpholin (18.32mmol) zugeetzt. Diese Mischung wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt und dann 40ml Essigester zugegeben. Die organische Phase wird nun mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Essigester extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden mit gesättigter

10

15

NaCl-Lösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Zum Schluß wird das Lösungsmittel abgezogen, wobei das Produkt rein anfällt. Ausbeute 5.54g (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 432.6; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 433.6.

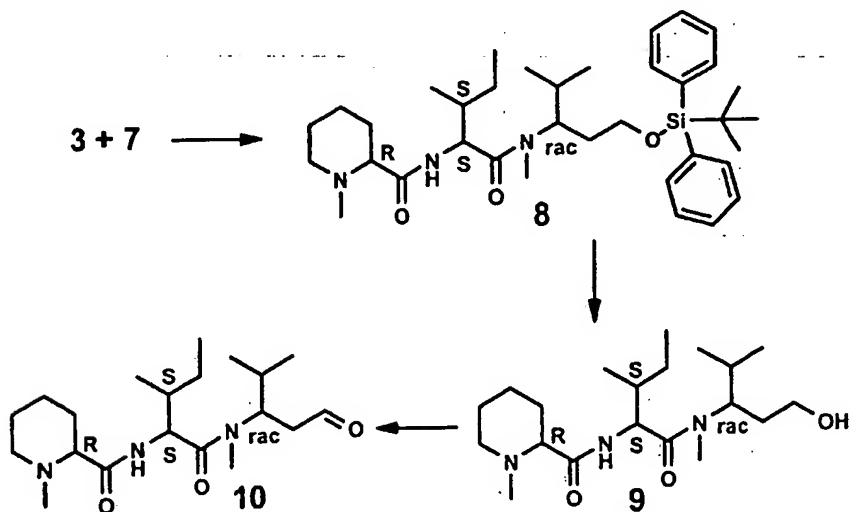
**Boc-Abspaltung von (R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl (5)**  
(R)-N-Boc-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl wird in 60ml wasserfreiem THF gelöst und unter Eiskühlung 120ml 4M HCl in Dioxan zugesetzt. Man läßt die Mischung auf Raumtemperatur kommen und rührt noch weitere 5h. Das Lösungsmittel wird evaporiert und das erhaltene Rohprodukt direkt weiterverarbeitet. Ausbeute: 4.1g (R)-H-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 332.5; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 333.6.

**Reduktive Aminierung von (R)-H-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl (6)**  
4.1g (R)-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl (12.3mmol) werden in 20ml Methanol gelöst und mit 10ml 37%iger Formalinlösung (123mmol) versetzt. Mit Essigsäure wird pH 5-6 eingestellt und 1.932g Natriumcyanoborhydrid (30.75mmol) portionsweise zugesetzt. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und dann die Reaktion mit konz. HCl angesäuert. Das Lösungsmittel wird abgezogen und Wasser zugesetzt. Mit festem NaOH wird pH 12 eingestellt und dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und anschließend das Lösungsmittel abgezogen. Das resultierende Öl wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Ethylacetat : n-Heptan = 1:1). Ausbeute: 3.9g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl.

Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 346.5;  
gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 347.4$ .

Hydrierung von (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl (7)

- 5 3.9g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OBzl (11.26mmol)  
werden in 30ml Methanol gelöst und 1.2g Pd (10% auf C)  
zugesetzt. Die Mischung wird zunächst mit Stickstoff  
gespült und anschließend 10 Minuten Wasserstoff durch die  
Suspension geleitet. Es wird noch weitere 2h unter  
10 Wasserstoff gerührt (Wasserstoffballons) und dann der  
Katalysator über Celite abfiltriert, welches zweimal mit  
Methanol nachgewaschen wird. Nach der Evaporation des  
Lösungsmittels wird ein Öl erhalten, das nach  
Lyophilisation ein weißes Pulver ergibt. Ausbeute: 2.7g  
15 (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH. Massenspektrometrie:  
Gesuchtes Molekulargewicht 256.4; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ =$   
257.4.





Kupplung von (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH mit N-Methyl- $\beta$ -R,S-valinolyl-tert.butyldiphenylsilylether (8)

3.522g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH (13.74mmol)  
werden in 15ml absolutem DMF gelöst und 2.104g  
5 Hydroxybenzotriazol (13.74mmol) sowie 2.151ml  
Diisopropylcarbodiimid (13.74mmol) zugesetzt. Nach  
15minütigem Rühren werden 4.232g N-Methyl- $\beta$ -R,S-valinolyl-  
tert.butyldiphenylsilylether (11.45mmol) zugegeben und  
die Mischung 16h bei Raumtemperatur gerührt. Der  
10 ausgefallene Diisopropylharnstoff wird abfiltriert und  
dann die Lösung zur Trockne einrotiert. Rückstand wird in  
Dichlormethan aufgenommen und restlicher Harnstoff  
abfiltriert. Die Dichlormethan-Lösung wird mit gesättigter  
Natriumhydrogencarbonat-Lösung ausgeschüttelt und  
15 anschließend über Natriumsulfat getrocknet. Das  
Trockenmittel wird abgetrennt und das Lösungsmittel  
abgezogen. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC  
gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent  
Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
20 Ausbeute: 3.91g. Massenspektrometrie: Gesuchtes  
Molekulargewicht 608.0; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 609.0.

Abspaltung der tert.Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe von  
(8) (9)

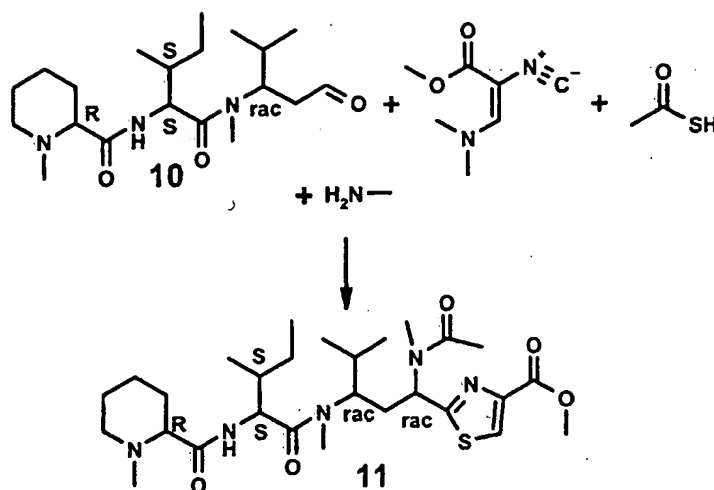
25 3.91g (8) (6.43mmol) werden in 30ml Tetrahydrofuran abs.  
gelöst. Dann werden tropfenweise 2.223ml  
Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M in THF) (7.72mmol)  
zugegeben und 2h bei Raumtemperatur gerührt. Danach wird  
mit 8ml Wasser hydrolysiert und Tetrahydrofuran abrotiert.  
30 Die Lösung wird neutralisiert und fünfmal mit Ethylacetat  
extrahiert. Die vereinten organischen Extrakte werden noch

zweimal mit gesättigter NaCl-Lösung ausgeschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abtrennen des Trockenmittels wird zur Trockne einrotiert. Das Rohprodukt wird dann direkt weiterverarbeitet. Ausbeute wurde nicht  
5 bestimmt, da sich noch Diphenyltert.butylsilanol im Gemisch befindet. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 369.6; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 370.5$ .

#### Swern-Oxidation von (9) zu (10)

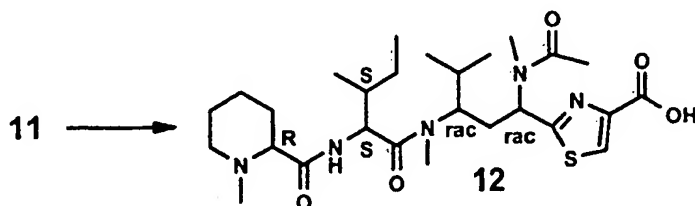
- 10 0.665ml Oxalylchlorid (7.75mmol) werden einem 250ml-Kolben unter Stickstoff in 25ml absolutem Dichlormethan gelöst und auf  $-70^{\circ}\text{C}$  runtergeköhlt. Dann werden langsam 1.188ml Dimethylsulfoxid (16.73mmol) in 5ml Dichlormethan  
zugetropft (Temperatur nicht über  $-60^{\circ}\text{C}$ ) und noch weitere  
15 30 Minuten bei tiefer Temperatur gerührt. Anschließend wird eine Lösung (6ml) von (9) (6.43mmol) in Dichlormethan zugetropft (Temperatur nicht über  $-60^{\circ}\text{C}$ ). Es wird nochmals 30 Minuten gerührt und bei tiefer Temperatur 4.459ml Triethylamin (32.17mmol) zugegeben. Sobald die Mischung  
20 Raumtemperatur erreicht hat, werden 15ml Wasser zugegeben und noch weitere 10 Minuten gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird zur Trockne  
25 einrotiert. Das erhaltene Rohprodukt wurde im nächsten Schritt weiterverarbeitet, Ausbeute konnte deshalb nicht bestimmt werden. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 367.6; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 368.5$ .

27

**Thiazolsynthese (11)**

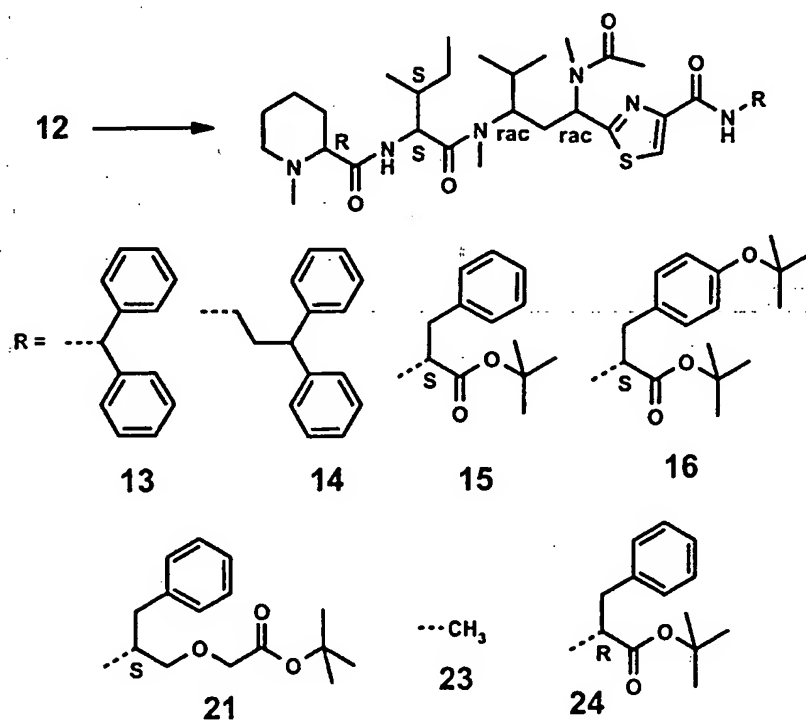
0.695ml Methylamin-Lösung (33% in Ethanol) (7.72mmol)  
 5 werden zu (10) in 20ml absolutem Methanol gegeben und 1h  
 bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 991.3mg  
 3-Dimethylamino-2-isocyano-acrylsäuremethylester  
 (6.43mmol) und 0.457ml Thioessigsäure (6.43mmol) zugegeben  
 und 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird  
 10 dann abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC  
 gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent  
 Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
 Ausbeute: 1.294g. Massenspektrometrie: Gesuchtes  
 Molekulargewicht 565.8; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 566.7.

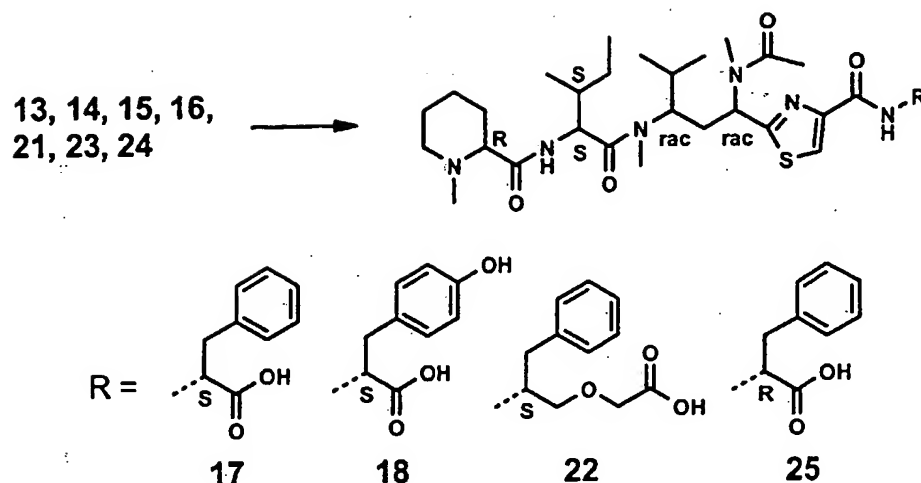
15



# Verseifung von (11) zu (12)

1.294g (11) (2.29mmol) werden in 20ml Tetrahydrofuran gelöst und 220mg LiOH (9.16mmol) in 20ml Wasser zugegeben. Diese Mischung wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und  
 5 dann mit 2N HCl neutralisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC von LiCl befreit (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 1.14g. Massenspektrometrie:  
 10 Gesuchtes Molekulargewicht 551.8; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 552.7$ .





#### Kupplung von (12) mit $\alpha$ -Aminodiphenylmethan (13)

49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst  
 5 und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie  
 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese  
 Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und  
 dann 0.062ml  $\alpha$ -Aminodiphenylmethan (0.36mmol) zugesetzt.  
 Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung  
 10 dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC  
 gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent  
 Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
 Ausbeute: 35mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes  
 Molekulargewicht 717.0; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 718.1$ .

15

#### Kupplung von (12) mit 3,3-Diphenylpropylamin (14)

49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst  
 und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie  
 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese  
 20 Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und  
 dann 76mg 3,3-Diphenylpropylamin (0.36mmol) zugesetzt. Es  
 wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung

dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 31mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 745.0; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 746.1$ .

Kupplung von (12) mit S-Phenylalanintert.butylester (15)  
49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie  
10 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 24.3mg S-Phenylalanintert.butylester (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels  
15 präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 26mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 755.0; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 756.2$ .

20 Kupplung von (12) mit S-Tyrosin-O-tert.-butylether-tert.-butylester (16)  
49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese  
25 Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 32.3mg S-Tyrosin-O-tert.-butylether-tert.-butylester (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed  
30 Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 28mg. Massen-

spektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 827.1; gefunden:  
 $m/z (M+H)^+ = 828.0$ .

**Entschützung von (15) zu (17)**

- 5 26mg (15) (0.034mmol) werden in 2ml absolutem  
Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure  
zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur  
gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne  
einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 20mg.  
10 Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 698.9;  
gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 699.5$ .

**Entschützung von (16) zu (18)**

- 28mg (16) (0.034mmol) werden in 2ml absolutem  
15 Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure  
zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur  
gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne  
einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 18mg.  
Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 714.9;  
20 gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 715.6$ .

**Kupplung von Benzyloxycarbonyl-S-phenylalaninol mit  
Bromessigsäure-tert.-butyl-ester (19)**

- 1.141g Benzyloxycarbonyl-S-phenylalaninol (4mmol) werden  
25 mit 160mg Natriumhydrid-Dispersion (60%ig in Mineralöl) in  
20ml absolutem THF umgesetzt. Nach beender  
Wasserstoffentwicklung werden 1.182ml Bromessigsäure-  
tert.-butylester (8mmol) zugegeben und 48h bei  
Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird zur Trockne  
30 einrotiert und das Produkt mittels präparativer HPLC  
gereinigt. (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent

Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser +0.5% Essigsäure).

Ausbeute: 805mg.

Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 399.5;

gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 400.3$ .

5

**Abspaltung der Benzyloxycarbonyl-Schutzgruppe von (19)  
(20)**

805mg (19) (2.02mmol) werden in 15ml Methanol unter  
10 Inertgas gelöst und 800mg Palladium auf Aktivkohle (10%)  
zugestzt. Kolben wird mit einem Septum verschlossen und  
mit zwei Wasserstoffballons verknüpft. Es wird 16h bei  
Raumtemperatur gerührt und danach der Katalysator über  
Celite abfiltriert und mehrmals mit Methanol  
15 nachgewaschen. Zum Schluß wird das Lösungsmittel  
abgezogen. Ausbeute: 482mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes  
Molekulargewicht 265.4; gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 266.3$ .

**Kupplung von (12) mit (20) (21)**

20 49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst  
und 16.8mg Hydroxybenzotriazol Hydrat (0.11mmol) sowie  
0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese  
Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und  
dann 29.2mg (20) (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht  
25 bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und  
der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt  
(Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure  
/ Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 22mg.  
Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 799.1;  
30 gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 800.2$ .



**Entschützung von (21) zu (22)**

22mg (21) (0.028mmol) werden in 2ml absolutem Dichlormethan gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure zugegeben. Diese Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter Zusatz von n-Heptan zur Trockne einrotiert. Produkt fällt rein an. Ausbeute: 16mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 757.0; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 758.2.

**10 Kupplung von (12) mit Methylamin (23)**

49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 18.6mg 6-Chlorhydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 0.22ml Methylamin-Lösung (2M in THF) (0.44mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
20 Ausbeute: 14mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 564.8; gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 565.7.

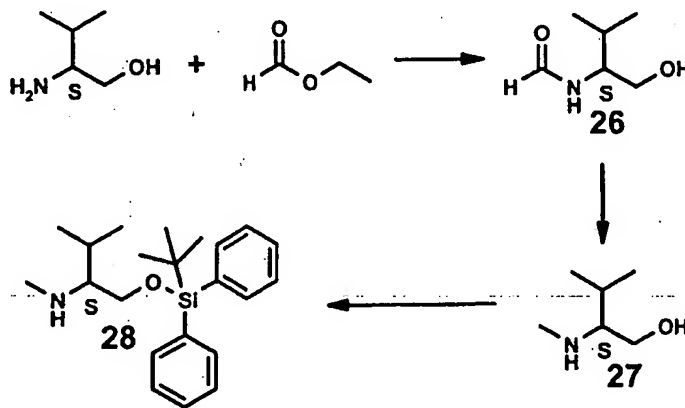
**Kupplung von (12) mit R-Phenylalanintert.butylester (24)**

49.5mg (12) (0.09mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 16.8mg Hydroxybenzotriazol (0.11mmol) sowie 0.014ml Diisopropylcarbodiimid (0.11mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 24.3mg R-Phenylalanintert.butylester (0.11mmol) zugesetzt. Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt,  
30 die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase,

Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
Ausbeute: 23mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes  
Molekulargewicht 755.0; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 756.2$ .

5 Entschüttung von (24) zu (25)

23mg (24) (0.03mmol) werden in 2ml absolutem Dichlormethan  
gelöst und dann 2ml Trifluoressigsäure zugegeben. Diese  
Mischung wird 1h bei Raumtemperatur gerührt und dann unter  
Zusatz von n-Heptan zur Trockne einrotiert. Produkt fällt  
10 rein an. Ausbeute: 18mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes  
Molekulargewicht 698.9; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 699.5$ .



15 Synthese von N-Formyl-S-valinol (26)

10g S-Valinol (97mmol) werden in 50ml Ethylformiat gelöst  
und 1h am Rückfluß gekocht. Das Lösungsmittel wird  
abrotiert und der Rückstand im Vakuum destilliert (Kp.:  
153°C bei 0.5mbar). Ausbeute: 8.4g. Massenspektrometrie:  
20 Gesuchtes Molekulargewicht 131.2; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ =$   
132.3.

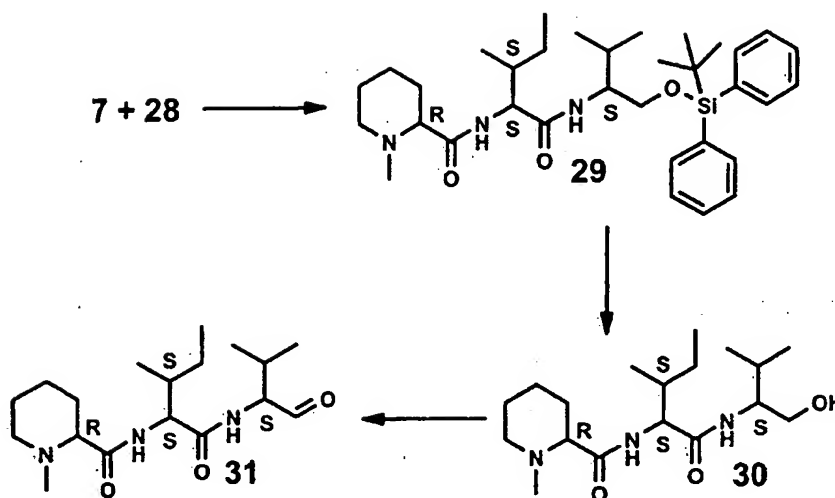
**Synthese von N-Methyl-S-valinol (27)**

8.4g N-Formyl-S-valinol (64mmol) werden in 40 ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und tropfenweise zu einem Gemisch aus 5.7g Lithiumaluminiumhydrid (150mmol) in 200ml  
5 absolutem Tetrahydrofuran gegeben. Diese Mischung wird nun 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden portionsweise 30g Natriumsulfat Decahydrat und 18ml Wasser zugesetzt und für weitere 3h bei Raumtemperatur gerührt. Der Feststoff wird nun abfiltriert und das Filtrat zur  
10 Trockne einrotiert. Der resultierende Rückstand wird im Vakuum fraktioniert (Kp.: 93°C bei 54mbar). Ausbeute: 3.7g. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 117.2 gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 118.1.

**15 Synthese von N-Methyl-S-valinoly1-tert.butyldiphenylether (28)**

1.64g N-Methyl-S-valinol (14mmol) werden in 10ml absolutem Dichlormethan gelöst und 427mg Dimethylaminopyridin (3.5mmol) sowie 2.44ml Triethylamin (17.5mmol) zugegeben.  
20 Anschließend werden 4.3ml tert.Butyldiphenylsilylchlorid zugesetzt und 16h bei Raumtemperatur gerührt. Dann werden jeweils 10ml Wasser und Tetrahydrofuran zur Mischung gegeben und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wird noch zweimal mit Dichlormethan extrahiert. Die vereinten  
25 organischen Extrakte werden über Natriumsulfat getrocknet und danach die Lösung zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird mittels Säulenchromatographie gereinigt (Eluent: Ethylacetat/Ethanol = 8:2). Ausbeute: 3.16g. Massen-spektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 355.6  
30 gefunden:  $m/z$  (M+H)<sup>+</sup> = 366.6.

36



Kupplung von (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH mit N-Methyl-S-valinolyl-tert.butylldiphenylsilylether (29)

1.54g (R)-N-Methyl-HomoPro-(S,S)-Ile-OH (6mmol) werden in 10ml absolutem DMF gelöst und 1.02g 6-Chlorohydroxybenzotriazol (6mmol) sowie 0.939ml Diisopropylcarbodiimid (6mmol) zugesetzt. Diese Mischung wird 15 Minuten gerührt und dann 2.56g N-Methyl-S-valinolyl-tert.butylldiphenylether (7.2mmol) zugegeben. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wird das Lösungsmittel evaporiert und der Rückstand mittels präparativer HPLC getrennt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 1.06g. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 593.9 gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 594.8$ .

Abspaltung der tert.-Butyldiphenylsilyl-Schutzgruppe von (29) zu (30)

1.06g (29) (1.79mmol) werden in 10ml absolutem Tetrahydrofuran gelöst und 2.15ml

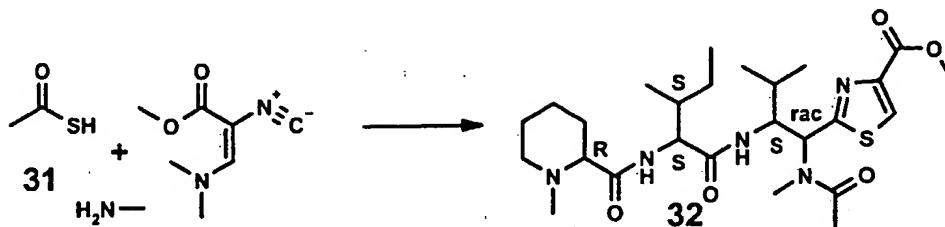
Tetrabutylammoniumfluorid-Lösung (1M Lösung in Tetrahydrofuran) (2.15mmol) zugetropft. Es wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und anschließend mit 3ml Wasser hydrolysiert. Tetrahydrofuran wird abrotiert und der  
5 Rückstand fünfmal mit Ethylacetat ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Extrakte werden mit NaCl-Lösung ausgeschüttelt und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und das Lösungsmittel evaporiert. Rohausbeute: 1.05g (enthält noch abgespaltene  
10 Silylschutzgruppe). Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 355.5 gefunden:  $m/z (M+H)^+ = 356.5$ .

#### Swern-Oxidation von (30) zu (31)

In einem 100ml-Kolben unter Stickstoff werden 0.316ml  
15 Oxalylchlorid (1.98mmol) in 3ml wasserfreiem Dichlormethan vorgelegt und auf  $-70^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Man tropft dann langsam eine Mischung von 0.305ml Dimethylsulfoxid (4.29mmol) in 0.6ml Dichlormethan zu (Gasentwicklung, Temperatur nicht  
über  $-60^{\circ}\text{C}$ ) und rührt dann noch 30 Minuten. Dann tropft  
20 man eine Lösung von 587mg (30) (1.65mmol) in 2ml Dichlormethan zu (Temperatur nicht über  $-60^{\circ}\text{C}$ ). Es wird nochmal 30 Minuten gerührt und dann bei tiefer Temperatur 1.146ml Triethylamin (8.25mmol) zugegeben. Dann läßt man  
25 die Mischung zur Raumtemperatur kommen und tropft 10ml Wasser zu und läßt dann noch 10 Minuten rühren. Die Phasen werden dann getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Dichlormethan ausgeschüttelt. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet. Das Trockenmittel wird abfiltriert und die resultierende  
30 Lösung zur Trockne einrotiert. Ausbeute: 636mg Rohprodukt.

38

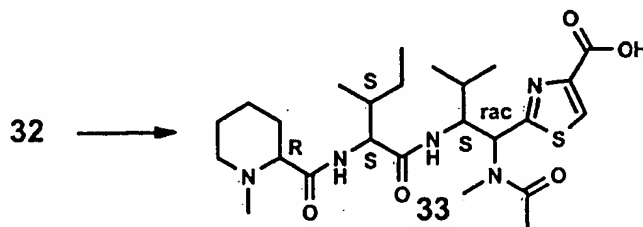
Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 353.5  
 gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 354.5$ .



5

### Thiazolsynthese (32)

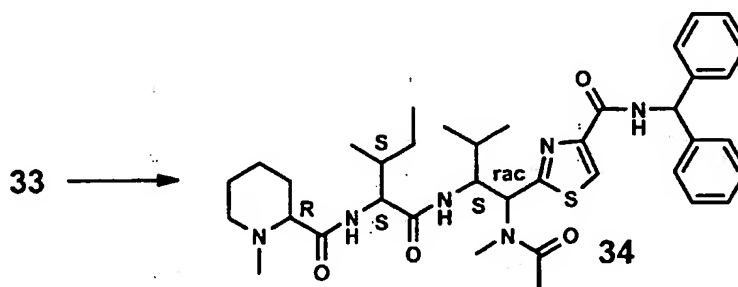
636mg (31) (1.15mmol) werden mit 0.173ml Methylamin-Lösung (33% in Ethanol) (1.38mmol) in 3ml absolutem Methanol 1h bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend werden 185mg 3-Dimethylamino-2-isocyanoacrylsäuremethylester (1.2mmol) und 0.086ml Thioessigsäure (1.2mmol) zugegeben und 16h bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird dann abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure). Ausbeute: 150mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 551.8; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 552.7$ .



20

**Verseifung von (32) zu (33)**

61g (32) (0.11mmol) werden in 2ml Tetrahydrofuran gelöst und 10.6mg LiOH (0.44mmol) in 2ml Wasser zugegeben. Diese Mischung wird 16h bei Raumtemperatur gerührt und dann mit  
5 2N HCl neutralisiert. Anschließend wird das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mittels präparativer HPLC von LiCl befreit (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
Ausbeute: 50mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 537.7; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 538.7$ .  
10

**Kupplung von (33) mit  $\alpha$ -Aminodiphenylmethan (34)**

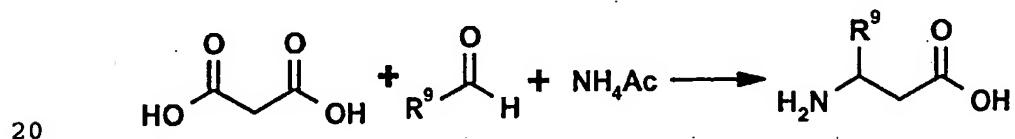
15 49.5mg (33) (0.093mmol) werden in 3ml absolutem DMF gelöst und 14.2mg Hydroxybenzotriazol (0.093mmol) sowie 0.012ml Diisopropylcarbodiimid (0.093mmol) zugegeben. Diese Mischung wird 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann 0.064ml  $\alpha$ -Aminodiphenylmethan (0.372mmol) zugesetzt.  
20 Es wird über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, die Lösung dann filtriert und der Rückstand mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol +0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).  
Ausbeute: 30mg. Massenspektrometrie: Gesuchtes Molekulargewicht 703.0; gefunden:  $m/z$   $(M+H)^+ = 704.1$ .  
25

**Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Synthese von Thiazolen:**

1 mmol der Carbonylverbindung (IX) wird unter einer Stickstoffatmosphäre in 3 ml abs. THF gelöst und 1 mmol Bortrifluoridetherat zugegeben. Diese Mischung wird nach  
5 10 min mit 1 mmol des Isonitrils (VIII) und 1 mmol der Thiocarbonsäure (VII) versetzt und die Mischung 72h gerührt. Zur Aufarbeitung wird Wasser zugegeben und gegebenenfalls über Celite abfiltriert. Dann wird zur Trockne einrotiert, in Ethylacetat aufgenommen und zweimal  
10 mit Wasser ausgeschüttelt. Nach dem Trocknen der organischen Phase über Natriumsulfat wird zur Trockne einrotiert. Der Rückstand wird mittels präparativer HPLC gereinigt (Reversed Phase-C18-Phase, Eluent Methanol+0.5%Essigsäure / Wasser+0.5% Essigsäure).

15

Verbindungen der Formel (IX) können z. B. über eine  $\alpha$ -Aminoalkylierung aus Isobutyraldehyd, Ammoniumacetat oder einem primären Amin bzw. dessen Hydrochlorid und Malonsäure hergestellt werden:



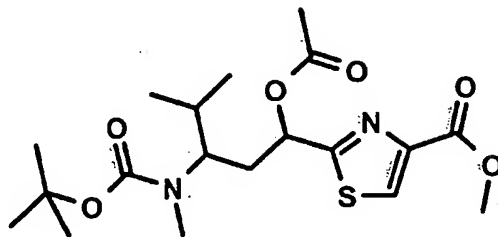
Die dabei entstehende  $\beta$ -Aminosäure wird anschliessend gegebenenfalls N-alkyliert (z. B. durch Reduktive Aminierung) und anschliessend mit einer Schutzgruppe (z.  
25 B. t-Butyloxycarbonyl, Boc) versehen. Danach wird die Säuregruppe nach Standartvorschriften (z. B. durch Reduktion zum Alkohol mit  $\text{LiAlH}_4$  und anschliessender Swern Oxidation zum Aldehyd) in den Aldehyd überführt (siehe z. B. R. C. Larock, Comprehensive Organic Transformations,



41

VCH Publishers, New York, 1989). Alternativ kann die  $\beta$ -Aminosäure auch über eine Arndt-Eistert-Reaktion aus Valin hergestellt werden.

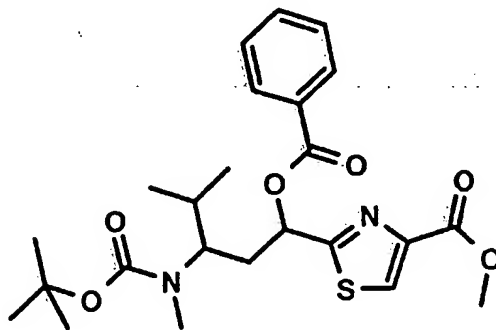
## 5 Beispiel 35:

 $C_{19}H_{30}N_2O_6S$  (414.5248)

MS (ESI): 415 [M+H]

10

## Beispiel 36:

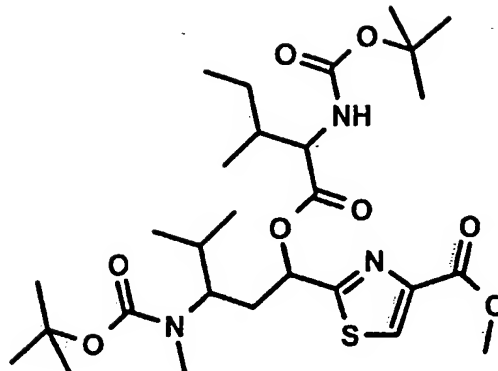
 $C_{24}H_{32}N_2O_6S$  (476.5964)

MS (ESI): 477 [M+H]

15

20

## Beispiel 37:



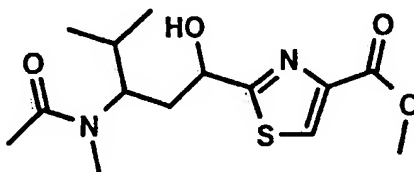
C<sub>28</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (585.7661)

MS (ESI): 586 [M+H]

5

## Beispiel 38:

Die Verbindung aus Beispiel 35 (0.1 mmol) wird in 2 ml  
Dichlormethan (DCM) und 0.1 ml Trifluoressigsäure (TFA)  
10 gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend  
wird das DCM/TFA-Gemisch im Vakuum entfernt und der  
Rückstand mittels HPLC gereinigt.



15

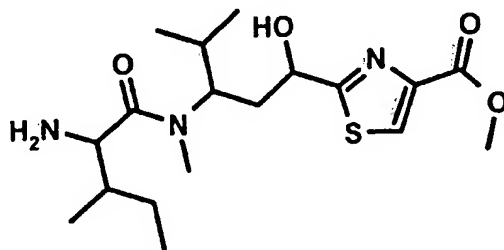
C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S (314.4064)

MS (ESI): 315 [M+H]

## Beispiel 39:

20 Die Verbindung aus Beispiel 37 (0.1 mmol) wird in 2 ml  
Dichlormethan (DCM) und 0.1 ml Trifluoressigsäure (TFA)

gelöst und 1 h bei Raumtemperatur gerührt. Anschliessend wird das DCM/TFA-Gemisch im Vakuum entfernt und der Rückstand mittels HPLC gereinigt.

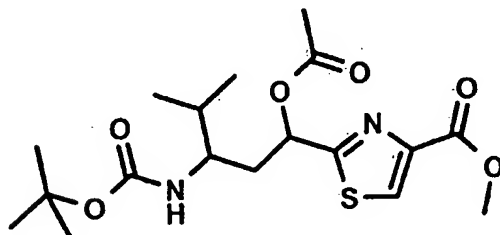


5

 $C_{18}H_{31}N_3O_4S$  (385.5295)

MS (ESI): 386 [M+H]

10 Beispiel 40:

 $C_{18}H_{28}N_2O_6S$  (400.4977)

MS (ESI): 401 [M+H]

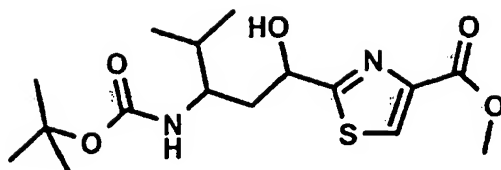
15

Beispiel 41:

1 mmol der Verbindung aus Beispiel 40 wird in 1 ml Methanol aufgenommen und mit 1 ml einer 4 M Ammoniak Lösung in Methanol versetzt. Nach 2h rühren bei Raumtemperatur wird das Lösungsmittel im Vakuum entfernt.

20

44

 $C_{16}H_{26}N_2O_5S$  (358.4600)

MS (ESI): 381 [M+Na]

5

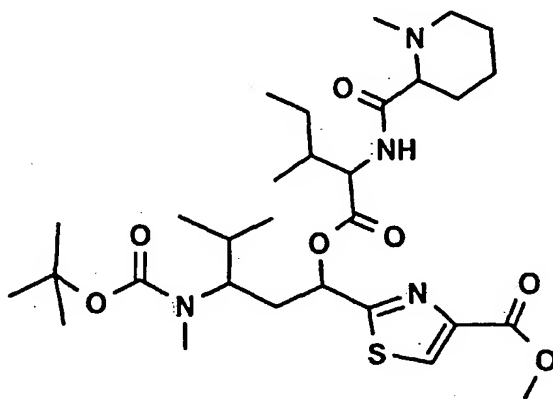
Beispiel 42 und 43:

Esterkupplung des Hydroxythiazols (Beispiel 41) mit Dipeptid (7) und anschließender Acylwanderung:

- 2 mmol (512 mg) 3-Methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentansäure (7) werden in einem Schlenkkolben vorgelegt, evaporiert und mit Stickstoff geflutet. Die Carbonsäure wird in 5 ml trockenem Dichlormethan suspendiert und im Eisbad auf 0°C gekühlt. 2 mmol (252 mg) *N,N'*-Diisopropylcarbodiimid (DIC) und 0,2 mmol (24 mg) DMAP werden in je 2,5 ml DCM gelöst und zugetropft. Man lässt die Mischung 5 min bei 0°C rühren. 1 mmol (372 mg) 2-[3-(tert.-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-1-hydroxy-4-methyl-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (Beispiel 41) werden in 5 ml DCM gelöst und langsam mit einer Spritze zugetropft. Man lässt die Reaktionsmischung auf RT erwärmen und weitere 4 h rühren. Die Reaktionslösung wird im Vakuum etwas eingeeengt und der ausfallende Harnstoff abfiltriert. Das Filtrat wird mit 1 ml Trifluoressigsäure versetzt und 1 h bei RT gerührt, anschließend wird der Ansatz komplett einrotiert. Der Rückstand wird in 1 ml Dichlormethan aufgenommen, mit 1 ml Triethylamin versetzt und 1 h bei RT gerührt. Das

Lösungsmittel wird vollständig abgezogen. Das umgelagerte Kupplungsprodukt wird mittels HPLC gereinigt.

2-(3-(tert.-Butoxycarbonyl-methyl-amino)-4-methyl-1-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyloxy}-pentyl)-thiazol-4-carbonsäure-methylester (42):



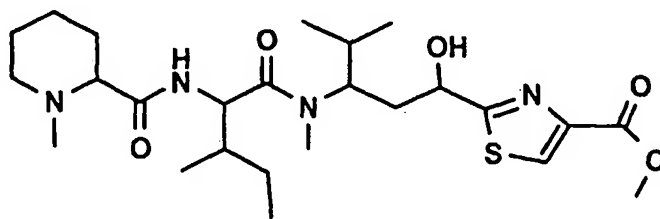
$C_{30}H_{50}N_4O_7S$  (610, 82)

10

MS (ESI): 611 [M+H]; 633 [M+Na]

2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidin-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl}-amino)-pentyl]-thiazol-4-carbonsäuremethylester (43):

15



$C_{25}H_{42}N_4O_5S$  (510, 70)

MS (ESI): 511 [M+H]; 533 [M+Na]

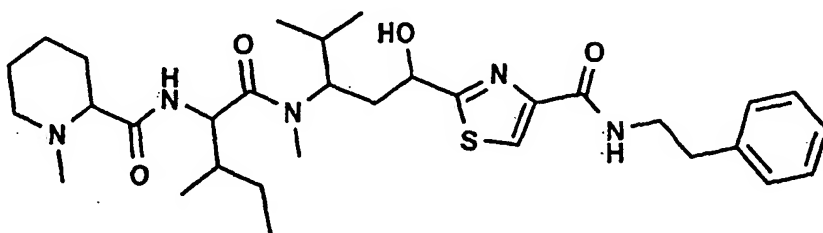
Beispiel 44 und 45:

Umsetzung von (43) mit Phenylethylamin und anschließender Acetylierung

- 5 0,14 mmol (72 mg) 2-[1-Hydroxy-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl}-amino)-pentyl]-thiazol-4-carbonsäure-methylester (43) werden mit 100  $\mu$ l Phenylethylamin versetzt und 12 h bei RT gerührt. Der gesamte Reaktionsansatz wird durch eine  
10 Kieselgelschicht filtriert und mit Ethylacetat nachgewaschen. Das Eluat wird komplett eingengt und mit 40  $\mu$ l Essigsäureanhydrid und 10  $\mu$ l Pyridin versetzt. Man lässt die Reaktionsmischung 2 h bei RT rühren. Anschließend wird ein Drittel des Reaktionsansatzes auf  
15 der analytischen HPLC gereinigt.

1-Methyl-piperidin-2-carbonsäure-[1-((1-[2-hydroxy-2-(4-phenethylcarbamoyl-thiazol-2-yl)-ethyl]-2-methyl-propyl)-methyl-carbamoyl)-2-methyl-butyl]-amid (44)

20

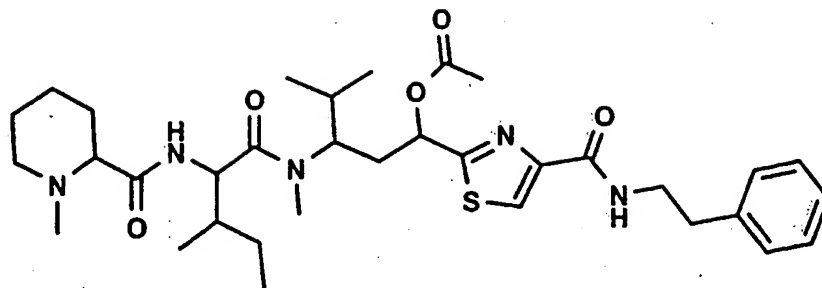


$C_{32}H_{54}N_5O_4S$  (599,84)

MS (ESI): 600 [M+H]; 622 [M+Na]

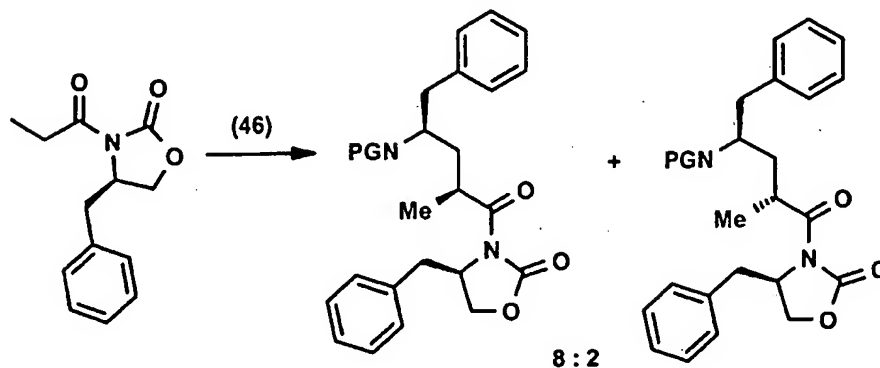
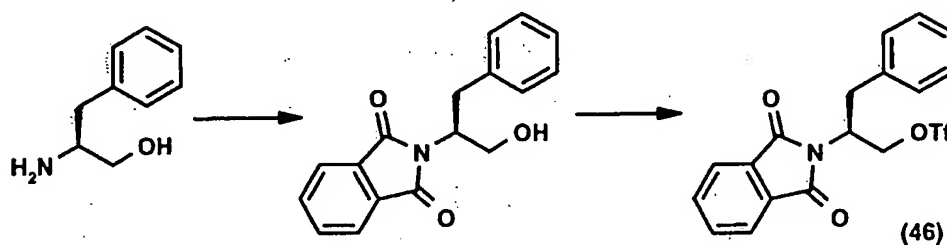
- 25 Essigsäure-4-methyl-3-(methyl-{3-methyl-2-[(1-methyl-piperidine-2-carbonyl)-amino]-pentanoyl}-amino)-1-(4-phenethylcarbamoyl-thiazol-2-yl)-pentylester (45)

47

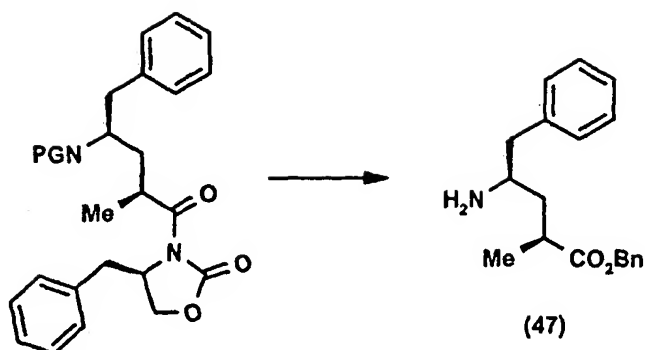

 $C_{34}H_{51}N_5O_5S$  (641,88)

MS (ESI): 642 [M+H]; 664 [M+Na]

5

Synthese von Baustein (VI) mit einer *Evans*-Synthese:

10



(2S)-2-Phthalimido-3-phenyl-propanol: Zu einem Gemisch aus L-Phenylalaninol (1.0 g, 6.61 mmol) und Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1.05 g, 9.92 mmol) in einer 1:1 Mischung aus THF (10 mL) und H<sub>2</sub>O (10 mL) wurde N-Carboethoxyphthalimid (1.74 g, 7.94 mmol) gegeben und 4 h bei RT gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit EtOAc (20 mL) versetzt und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde 2 mal mit je 15 mL EtOAc extrahiert und die vereinigten organischen Phasen mit ges. Kochsalzlösung gewaschen, über Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> getrocknet und einrotiert. Das gewünschte Produkt wurde mittels Säulenchromatographie mit 2% MeOH in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> gereinigt. Ausbeute: 1.41 g (76%); MS (ESI) 282 [M+H]; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.82-7.76 (m, 2H), 7.73-7.66 (m, 2H), 7.24-7.12 (m, 5H), 4.70-4.58 (m, 1H), 4.12-4.02 (m, 1H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.20 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.80-2.72 (m, 1H).

(2S)-1-Trifluoromethanesulfonyl-2-phthalimido-3-phenylpropanoat: Zu einer Lösung von (2S)-2-Phthalimido-3-phenylpropanol (0.42g, 1.49 mmol) in trockenem CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (5 mL) wurde bei -78 °C Pyridin (146 µL, 1.79 mmol) zugegeben und 20 min gerührt. Zu dieser Mischung wurde innerhalb von



3 min Trifluoromethansulfonsäure Anhydrid (264  $\mu$ L, 1.57 mmol) gegeben und 1 h bei  $-78^{\circ}\text{C}$  gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 3 ml gesättigter Kochsalzlösung gequenched und die organische Phase abgetrennt. Die wässrige Phase wurde nochmals mit 5 mL of  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert, die vereinten organischen Phasen mit 5 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Das gewünschte Produkt wurde mittels Säulenchromatographie mit 20% EtOAc in Hexan gereinigt. Ausbeute: 0.41 g (66%). MS (ESI) 414 [M+H];  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  7.84-7.77 (m, 2H), 7.75-7.68 (m, 2H), 7.28-7.14 (m, 5H), 5.18 (t,  $J = 13.0$  Hz, 1H), 5.00-4.85 (m, 1H), 4.55-4.30 (m, 1H), 3.40-3.25 (m, 2H).

Evans Alkylierung: Unter Argon wurde (4R)-3-propanoyl-4-benzyl-2-oxazolidinon (0.100 g, 0.43 mmol) in 2 ml trockenem THF gelöst und auf  $-40^{\circ}\text{C}$  gekühlt. LiHMDS (1M/THF) (0.47 mL, 0.47 mmol) wurde zugegeben und 45 min gerührt. Anschliessend wurde (2S)-1-Trifluoromethansulfonyl-2-phthalimido-3-phenylpropanoat (0.266 g, 0.64 mmol) in trockenem THF (2 mL) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 4h bei  $-40^{\circ}\text{C}$  gerührt und anschliessend durch Zugabe von 3 ml gesättigter Kochsalzlösung gequenched. Die organische Phase wurde abgetrennt und die wässrige Phase 2 mal mit je 5 ml EtOAc extrahiert. Die vereinten organischen Phasen wurden mit 3 ml gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, über  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  getrocknet und einrotiert. Das gewünschte Produkt wurde mittels Säulenchromatographie mit 25% EtOAc in Hexan gereinigt. Ausbeute: 0.149 g (70%). Die Diastereomeren wurden mittels präparativer Dünnschichtchromatographie

getrennt, wobei das gewünschte Produkt mit einem Überschuss von 8:2 erhalten wurde.

(2'S, 4'R, 4R,)-3-(2'Methyl-4'phthalimido-5'phenyl  
pentanoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (Hauptprodukt):

5 MS (ESI): 497 [M+H]; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.77 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.63 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.55 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.37-7.22 (m, 6H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.08 (q, J = 9.6 and 16.1 Hz, 1H),  
10 4.56-4.42 (m, 2H), 4.20-4.00 (m, 4H), 3.45 (dd, J = 10.7 and 16.1 Hz, 1H), 3.12-2.98 (m, 2H), 2.34 (dd, J = 12.8 and 13.9 Hz, 1H), 1.62 (d, J = 8.6 Hz, 3H).

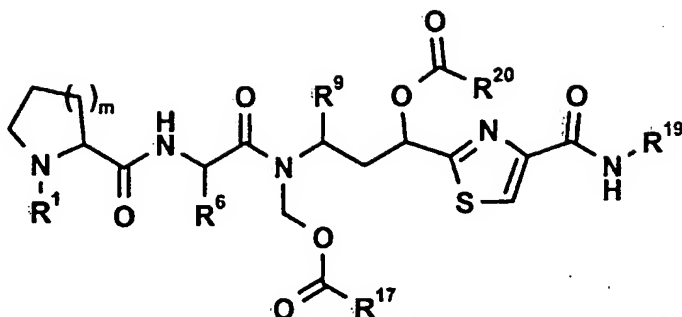
(2'R, 4'R, 4R,)-3-(2'Methyl-4'phthalimido-5'phenyl  
pentanoyl)-4-benzyl-1,3-oxazolidin-2-on (Nebenprodukt):

MS (ESI): 497 [M+H]; <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.12 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.6 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 7.40-7.20 (m, 10H),  
15 5.10 (q, J = 7.5 and 15.0 Hz, 1H), 4.94-4.84 (m, 1H), 4.54-4.42 (m, 1H), 4.36-4.08 (m, 4H), 3.46-3.30 (m, 2H), 3.12 (dd, J = 9.6 and 11.8 Hz, 1H), 2.88 (dd, J = 9.5 and  
20 12.8 Hz, 1H), 1.00 (d, J = 9.6 Hz, 3H).

Abspaltung des Oxazolidinons: Evans et. al., J. Am. Chem. Soc. 1982, 104, 1737-1739.

25 Entschützung des Phthalimids: mittels Hydrazine/EtOH bei Raumtemperatur: Sasaki, T. et. al., J. Org. Chem. 1978, 43, 2320; Khan, M. N. et. al., J. Org. Chem. 1995, 60, 4536.

30 Mit den hier beschriebenen Synthesevorschriften wurden ausserdem noch weitere Tubulysinderivate hergestellt:



Dabei wurden folgende Reste verwendet:

5  $m = 0, 1, 2, 3;$

$R^1 =$  Methyl, Ethyl;

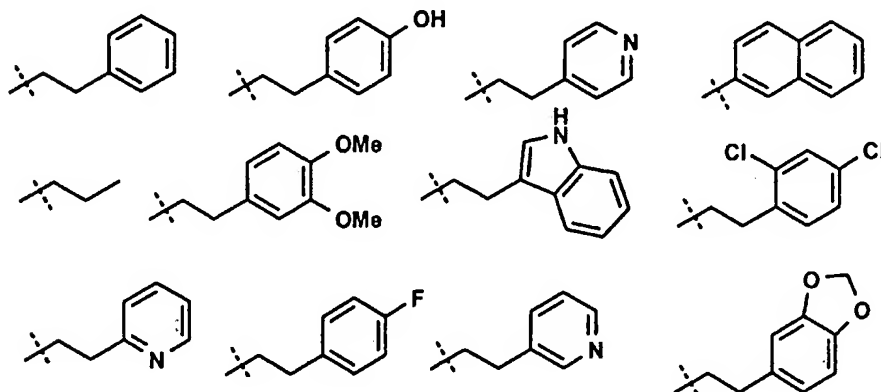
$R^6 =$  Isopropyl, Isobutyl, Ethyl, Cyclopropyl,  $\text{CH}_2$ -Cyclopropyl,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3;$

10  $R^9 =$  Isopropyl, Trifluormethyl, Chlormethyl, Isobutyl, Ethyl, Cyclopropyl,  $\text{CH}_2$ -Cyclopropyl,  $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$ , Cyclopentyl, Cyclohexyl;

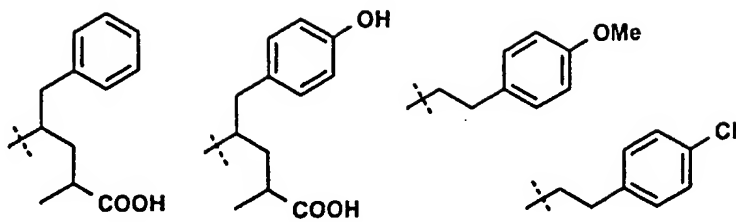
$R^{17} =$  Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Isobutyl,  $\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)$ , Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclohexyl;

$R^{20} =$  Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Phenyl;

15  $R^{19} =$



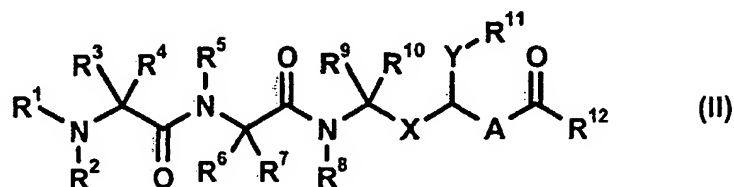
52



## Patentansprüche

## 1. Verbindungen der allgemeinen Formel

5



wobei

10 A ein gegebenenfalls substituierter 5- oder 6-gliedriger Heteroarylenrest ist;

X ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{NR}^{13}$  oder  $\text{CR}^{14}\text{R}^{15}$  ist;

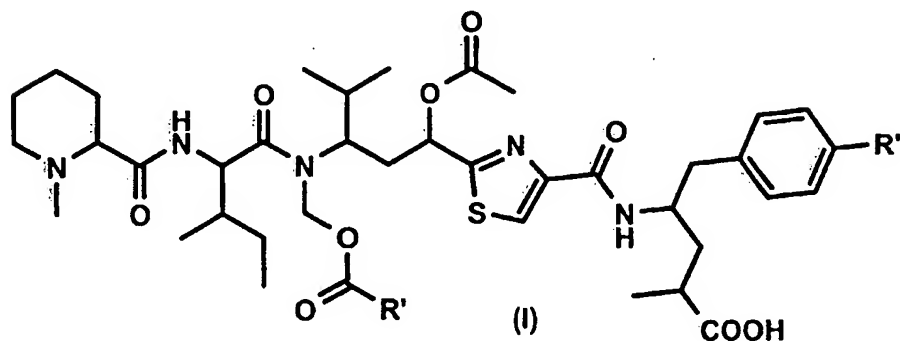
15

Y ein Sauerstoffatom, ein Schwefelatom oder eine Gruppe der Formel  $\text{NR}^{16}$  ist und

20 die Reste  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ ,  $\text{R}^3$ ,  $\text{R}^4$ ,  $\text{R}^5$ ,  $\text{R}^6$ ,  $\text{R}^7$ ,  $\text{R}^8$ ,  $\text{R}^9$ ,  $\text{R}^{10}$ ,  $\text{R}^{11}$ ,  $\text{R}^{12}$ ,  $\text{R}^{13}$ ,  $\text{R}^{14}$ ,  $\text{R}^{15}$  und  $\text{R}^{16}$  unabhängig voneinander ein Wasserstoffatom, ein Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl-, Heteroalkyl-, Aryl-, Heteroaryl-, Cycloalkyl-, Alkylcycloalkyl-, Heteroalkylcycloalkyl-, Heterocycloalkyl-, Aralkyl- oder ein Heteroaralkylrest, oder  
25 zwei der Reste gemeinsam Teil eines Cycloalkyl- oder Heterocycloalkylringsystems sind,

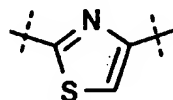
oder ein pharmakologisch akzeptables Salz, Solvat, Hydrat oder eine pharmakologisch akzeptable Formulierung derselben;

5 wobei Verbindungen der Formel (I),



10 worin R' ein Wasserstoffatom, eine Alkyl-, eine Alkenyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe und R'' ein Wasserstoffatom, eine OH-, eine Alkyl-, eine Aryl- oder eine Heteroarylgruppe ist, ausgenommen sind.

15 2. Verbindungen nach Anspruch 1, wobei A die folgende Struktur aufweist:



20 3. Verbindungen nach Anspruch 1 oder 2, wobei X eine CH<sub>2</sub>-Gruppe ist.

4. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 3, wobei Y ein Sauerstoffatom ist.

5. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 4, wobei  $R^1$  eine  $C_1$ - $C_4$  Alkylgruppe ist.
- 5 6. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 5, wobei  $R^2$  und  $R^3$  zusammen eine Gruppe der Formel  $(CH_2)_n$  mit  $n$  gleich 2, 3, 4 oder 5 sind.
7. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 6, wobei  
10  $R^4$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.
8. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 7, wobei  $R^5$  ein Wasserstoffatom ist.
- 15 9. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 8, wobei  $R^6$  eine  $C_1$ - $C_6$  Alkyl-, eine  $C_3$ - $C_6$  Cycloalkyl oder eine  $C_4$ - $C_7$  Alkylcycloalkylgruppe ist.
10. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 9, wobei  
20  $R^7$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.
11. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 10, wobei  $R^8$  eine Gruppe der Formel  $CH_2OCOR^{17}$  ist, wobei  $R^{17}$  eine  $C_1$ - $C_6$  Alkyl oder eine  $C_1$ - $C_6$  Alkenylgruppe ist.  
25
12. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 11, wobei  $R^9$  eine  $C_1$ - $C_6$  Alkylgruppe ist.
13. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 12, wobei  
30  $R^{10}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist.

14. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 13, wobei  $R^{11}$  ein Wasserstoffatom oder eine Gruppe der Formel - (C=O) - (C<sub>1-4</sub>)Alkyl ist.
- 5 15. Verbindungen nach einem der Ansprüche 1 bis 14, wobei  $R^{12}$  eine Gruppe der Formel  $NR^{18}R^{19}$  ist, wobei  $R^{18}$  ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe ist und  $R^{19}$  eine Aralkyl- oder eine Heteroaralkylgruppe ist.
- 10 16. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach einem der Ansprüche 1 bis 15 und fakultativ Trägerstoffe und/oder Adjuvanzien enthält.
- 15 17. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Behandlung von Tumorerkrankungen, immunologisch bedingten Krankheiten, Autoimmunkrankheiten, entzündlichen Erkrankungen und rheumatoider Arthritis sowie zur Oberflächen-
- 20 modifikation von Kunststoff- und Metallimplantaten.
18. Verwendung einer Verbindung oder einer pharmazeutischen Zusammensetzung nach einem der Ansprüche 1 bis 16 zur Behandlung von Krebs-
- 25 erkrankungen.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 03/07419

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07K5/10 C07D417/12 A61K38/07 A61K31/4523 A61P35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 100 08 089 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 31 October 2001 (2001-10-31) cited in the application Schema 4 Verbindung 16 paragraph '0002!; claim 1; figure 2 -----	1-18

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

5 November 2003

Date of mailing of the international search report

17/11/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hanisch, I

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

EP03/07419

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**

2. ☒ Claims Nos.: 1-5 (in part), 7-18 (in part) because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

**SEE SUPPLEMENTAL SHEET**

3. ☐ Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## Continuation of I.1

Although Claims 17 and 18 relate to a method for treatment of the human or animal body, the search was carried out on the basis of the alleged effects of the compound or composition.

-----

## Continuation of I.1

PCT Rule 39.1(iv) – method for treatment of the human or animal body by therapy.

-----

## Continuation of I.2

Claims: 1-5 (in part), 7-18 (in part)

The current Claims 1-5 and 7-18 relate to a disproportionately large number of possible compounds, of which only a small portion are supported by the description (PCT Article 6) and/or can be regarded as having been disclosed in the application (PCT Article 5). In the present case the claims lack the proper support and the application lacks the requisite disclosure to such an extent that it appears impossible to carry out a meaningful search covering the entire range of protection sought. Therefore, the search was directed to the parts of the claims that appear to be supported and disclosed in the above sense, that is the compounds of Formula (II) in which  $R^2$  and  $R^3$  together with "C-N" form a saturated heterocycle of ring sizes 4-7 (according to Claim 6 and all the compounds in the examples.

The applicant is advised that claims or parts of claims relating to inventions in respect of which no international search report has been established normally cannot be the subject of an international preliminary examination (PCT Rule 66.1(e)). In its capacity as International Preliminary Examining Authority the EPO generally will not carry out a preliminary examination for subjects that have not been searched. This also applies to cases where the claims were amended after receipt of the international search report (PCT Article 19) or where the applicant submits new claims in the course of the procedure under PCT Chapter II.

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/07419

Patent document cited in search report		Publication date		Patent family member(s)	Publication date
DE 10008089	A	31-10-2001	DE	10008089 A1	31-10-2001

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07419

## A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 C07K5/10 C07D417/12 A61K38/07 A61K31/4523 A61P35/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 C07K C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE 100 08 089 A (BIOTECHNOLOG FORSCHUNG GMBH) 31. Oktober 2001 (2001-10-31) in der Anmeldung erwähnt Schema 4 Verbindung 16 Absatz '0002!; Anspruch 1; Abbildung 2 -----	1-18

☐ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

\* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

\*A\* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

\*E\* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

\*L\* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

\*O\* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

\*P\* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

\*T\* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

\*X\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

\*Y\* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

\*Z\* Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

5. November 2003

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

17/11/2003

Name und Postanschrift der internationalen Recherchenbehörde

Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hanisch, I

# INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Nationales Aktenzeichen  
PCT/EP 03/07419

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☒ Ansprüche Nr. —  
weil sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
2. ☒ Ansprüche Nr. 1-5(part), 7-18(part)  
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
siehe Zusatzblatt WEITERE ANGABEN PCT/ISA/210
3. ☐ Ansprüche Nr. —  
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 3 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Behörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr. —
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt: —

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Recherchegebühren erfolgte ohne Widerspruch.

## WEITERE ANGABEN

PCT/ISA/ 210

## Fortsetzung von Feld I.1

Obwohl die Ansprüche 17 und 18 sich auf ein Verfahren zur Behandlung des menschlichen/tierischen Körpers beziehen, wurde die Recherche durchgeführt und gründete sich auf die angeführten Wirkungen der Verbindungen/Zusammensetzungen.

-----

## Fortsetzung von Feld I.1

Regel 39.1(iv) PCT - Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers

-----

## Fortsetzung von Feld I.2

Ansprüche Nr.: 1-5(part),7-18(part)

Die geltenden Patentansprüche 1-5 und 7-18 beziehen sich auf eine unverhältnismäßig große Zahl möglicher Verbindungen, von denen sich nur ein kleiner Anteil im Sinne von Art. 6 PCT auf die Beschreibung stützen und/oder als im Sinne von Art.5 PCT in der Patentanmeldung offenbart gelten kann. Im vorliegenden Fall fehlt den Patentansprüchen die entsprechende Stütze und fehlt der Patentanmeldung die nötige Offenbarung in einem solchen Maße, daß eine sinnvolle Recherche über den gesamten erstrebten Schutzbereich unmöglich erscheint. Daher wurde die Recherche auf die Teile der Patentansprüche gerichtet, welche im o.a. Sinne als gestützt und offenbart erscheinen, nämlich auf die Verbindungen der Formel (II), in denen R2 und R3 zusammen mit "C-N" einen gesättigten Heterocyclus der Ringgrößen 4-7 bilden (entsprechend Anspruch 6 und allen Beispielverbindungen).

Der Anmelder wird darauf hingewiesen, daß Patentansprüche, oder Teile von Patentansprüchen, auf Erfindungen, für die kein internationaler Recherchenbericht erstellt wurde, normalerweise nicht Gegenstand einer internationalen vorläufigen Prüfung sein können (Regel 66.1(e) PCT). In seiner Eigenschaft als mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde wird das EPA also in der Regel keine vorläufige Prüfung für Gegenstände durchführen, zu denen keine Recherche vorliegt. Dies gilt auch für den Fall, daß die Patentansprüche nach Erhalt des internationalen Recherchenberichtes geändert wurden (Art. 19 PCT), oder für den Fall, daß der Anmelder im Zuge des Verfahrens gemäß Kapitel II PCT neue Patentansprüche vorlegt.

# INTERNATIONAL RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 03/07419

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE 10008089 A	31-10-2001	DE 10008089 A1	31-10-2001